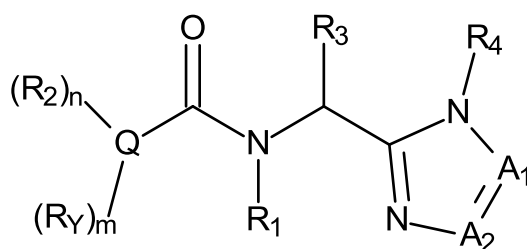


COMPUESTOS DE AZOL-AMIDA PESTICIDAMENTE ACTIVOS

La presente invención se refiere a derivados activos como pesticidas, en particular compuestos de azol-amida activos como insecticidas, a procesos para su preparación, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a su uso para controlar plagas de animales, incluyendo artrópodos y en particular insectos o representantes del orden *Acarina*.

El documento WO2017192385 describe determinados compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroaril-tetrazol para su uso para controlar ectoparásitos en animales (tales como un animal mamífero o no mamífero). Se han encontrado ahora nuevos compuestos de azol-amida activos como pesticidas.

La presente invención se refiere por consiguiente, en un primer aspecto, a un compuesto de fórmula I,



I

donde:

A₁ y A₂ son independientemente CR₅ o N;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, aminocarbonilalquilo C₁-C₆, hidroxycarbonilalquilo C₁-C₆, nitroalquilo C₁-C₆, trimetilsilanoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquino C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂, en el que el cicloalquilo C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno, oxetan-3-il-CH₂- o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o haloalquilo C₁-C₃;

Q es fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, donde el fenilo, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina se sustituye con R_2 en donde n es 1 o 2 e, independientemente del tipo de anillo, se sustituye

5 opcionalmente con R_Y , en donde m puede ser 0, 1 o 2; R_2 es cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; OR_6 ; piperidin-2-

10 ona-1-ilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; piridin-2-onal-1-ilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con de uno a dos

15 sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; cicloalquil C_3-C_6 -alcoxilo C_1-C_3 opcionalmente

20 sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; cianoalquilo C_1-C_5 ; cianoalcoxilo C_1-C_5 ; alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes

25 independientemente seleccionados de R_x ; o alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de R_x ; R_Y se selecciona de alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalquiltio C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , haloalcoxilo C_1-C_3 ,

30 halógeno, NO_2 , SF_5 , CN , $C(O)NH_2$, $C(O)OH$ y $C(S)NH_2$; R_3 es alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; R_4 es piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en el que la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina se

sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halógeno o hidroxilo;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o di(alcoxi C₁-C₆)metina;

R₆ es fenilo, bencilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃-C₆, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a tres sustituyentes

independientemente seleccionados de R_x; y

R_x se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, C(S)NH₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₄, haloalquilsulfinilo C₁-C₄, haloalquilsulfonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄ y alquilsulfonilo C₁-C₄;

o N-óxidos, tautómeros, enantiómeros, estereoisómeros y sales agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido de fósforo o un ácido hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos C₁-C₄ que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o

tal como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano C_1 - C_4 - o arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o trialkilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

En cada caso, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención están en forma libre, en forma oxidada como un N-óxido o en forma de sal, p. ej., una forma de sal agronómicamente utilizable.

Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos con contenido en nitrógeno. Se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Ratón 1991.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen los hidratos que se puedan formar durante la formación de las sales.

El término "alquilo C_1 - C_n ", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, unido a través de cualquiera de los átomos de carbono que tienen 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo,

n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

El término "haloalquilo C₁-C_n", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificado, unido a través de cualquiera de los átomos de carbono que tienen 1 a n átomos de carbono (tal como se menciona arriba), en que alguno o todos los átomos de hidrógeno en estos radicales pueden estar reemplazados por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo uno cualquiera de clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo o nonafluorobutilo. Por consiguiente, un término "fluoroalquilo C₁-C₂" se referirá a una radical alquilo C₁-C₂ que porta 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, por ejemplo, uno cualquiera de difluorometilo, trifluorometilo, 1-

fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

El término "alcoxi C_1-C_n ", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a n átomos de carbono (tal como se menciona arriba), que está unido a través de un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi. El término "haloalcoxilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alcoxilo C_1-C_n en donde uno o más átomos de hidrógeno en el radical alquilo se reemplazan por el/los mismo(s) o diferente(s) átomo(s) de halógeno, los ejemplos incluyen trifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 3-fluoropropoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo, 4-clorobutoxilo.

El término "cianoalquilo C_1-C_n " como se usa en la presente se refiere a un radical alquil C_1-C_n saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a n átomos de carbono (tal como se menciona arriba), donde uno de los átomos de hidrógeno de estos radicales se ha sustituido por un grupo ciano: por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-cianopropilo, 3-cianopropilo, 1-(cianometil)-2-etilo, 1-(metil)-2-cianoetilo, 4-cianobutilo, y similares.

El término "cianoalcoxilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alcoxilo C_1-C_n saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a n átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en donde uno de los átomos de hidrógeno en estos radicales se reemplaza por un grupo ciano: por ejemplo, cianometoxilo, 2-cianoetoxilo, 2-cianopropoxilo, 3-cianopropoxilo, 1-

(cianometilo)-2-etiloxilo, 1-(metil)-2-cianoetoxilo, 4-cianobutoxilo, y similares.

El término "cicloalquilo C_3-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a grupos cicloalquilo de 3 a n miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, y ciclohexano.

El término "cicloalquil C_3-C_n -alquilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a grupo cicloalquilo de 3 a n miembros con un grupo alquileno de 1 a n carbonos, tal como grupo metileno o etileno, grupo alquileno que está conectado al resto de la molécula. En el caso de que el grupo cicloalquil C_3-C_n -alquilo C_1-C_n se sustituya, el/los sustituyente(s) pueden estar en el grupo cicloalquilo y/o el grupo alquilo C_1-C_n .

El término "cicloalquil C_3-C_n -alcoxilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a grupo cicloalquilo de 3 a n miembros con un grupo alcoxilo de 1 a n carbonos, grupo alcoxilo que está conectado al resto de la molécula. En el caso de que el grupo cicloalquilo C_3-C_n -alcoxilo C_1-C_n esté sustituido, el/los sustituyente(s) está(n) en el grupo cicloalquilo.

El término "aminocarbonilalquilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por grupo CONH₂.

El término "hidroxicarbonilalquilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por grupo COOH.

El término "nitroalquilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por grupo NO₂.

El término "haloalquiltio C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un resto haloalquilo C_1-C_3 unido a través de un átomo de azufre.

El término "trimetilsilanoalquilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo en donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por un grupo $-Si(CH_3)_3$.

El término "alquenilo C_2-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene desde dos hasta n átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-2-enilo.

El término "haloalquenilo C_2-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un resto alquenilo C_2-C_n sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquinilo C_2-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene desde dos hasta n átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo, etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo,

El término "haloalquinilo C_2-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un resto alquinilo C_2-C_n sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

El término "alquilsulfinilo C_1-C_n " tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a n átomos de carbono que está unido por medio de un átomo de azufre y el azufre está en forma parcialmente oxidada: $-S(O)alquilo C_1-C_n$, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de metilS(O)-, etilS(O)-, n -propilS(O)-, 1-metiletilS(O)-

, butils(O)-, 1-metilpropils(O)-, 2-metilpropils(O)- y 1,1-dimetiletils(O)-.

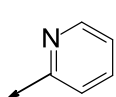
El término "alquilsulfonilo C₁-C_n" tal como se usa en la presente se refiere a un radical alquilo saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a n átomos de carbono que está unido por medio de un átomo de azufre y el azufre está en forma completamente oxidada: - S(O)₂alquilo C₁-C_n, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de metils(O)₂-, etils(O)₂-, n-propils(O)₂-, 1-metiletils(O)₂-, butils(O)₂-, 1-metilpropils(O)₂-, 2-metilpropils(O)₂- y 1,1-dimetiletils(O)₂-.

El término "cianoalquilo C₁-C_n" como se usa en la presente se refiere a un radical alquil C₁-C_n saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a n átomos de carbono (tal como se menciona arriba), donde uno de los átomos de hidrógeno de estos radicales se ha sustituido por un grupo ciano: por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-cianopropilo, 3-cianopropilo, 1-(cianometil)-2-etilo, 1-(metil)-2-cianoetilo, 4-cianobutilo, y similares.

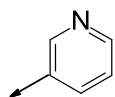
Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo. Esto se aplica también, de manera correspondiente, a halógeno en combinación con otros significados tal como haloalquilo.

El término "heteroarilo" tal como se usa en la presente se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Ejemplos son heteroarilos J1 a J30 mostrados en el esquema A a continuación. El heteroarilo preferido es piridilo, pirimidilo y pirazolilo.

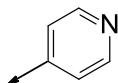
Esquema A: Heteroarilo J-1 a J-30:



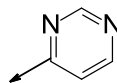
J-1



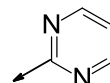
J-2



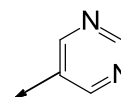
J-3



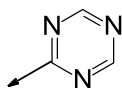
J-4



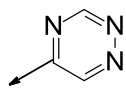
J-5



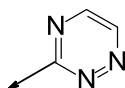
J-6



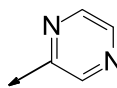
J-7



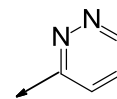
J-8



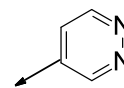
J-9



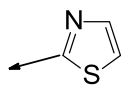
J-10



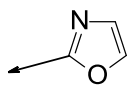
J-11



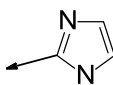
J-12



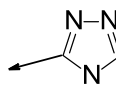
J-13



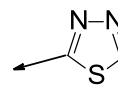
J-14



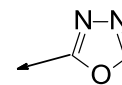
J-15



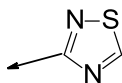
J-16



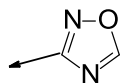
J-17



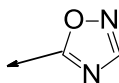
J-18



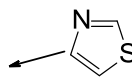
J-19



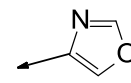
J-20



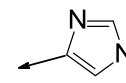
J-21



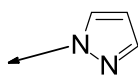
J-22



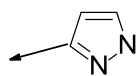
J-23



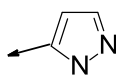
J-24



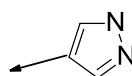
J-25



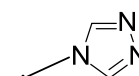
J-26



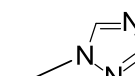
J-27



J-28



J-29



J-30

Los grupos piridina, pirimidina, pirazina y piridazina (no sustituidos o sustituidos) para Q y R₄ están conectados por medio de un átomo de carbono en el respectivo anillo al resto del compuesto.

Tal como se usa en la presente, el término "control" se refiere a reducir el número de plagas, eliminar plagas y/o prevenir el daño adicional por la plaga de manera que el daño a una planta o a un producto derivado de planta se reduce.

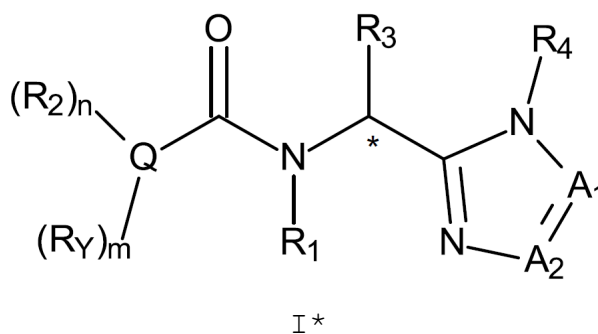
Tal como se usa en la presente, el término "plaga" se refiere a insectos y moluscos que se encuentran en agricultura, horticultura, silvicultura, el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como fruta, grano y madera); y las plagas asociadas con el daño de estructuras

fabricadas por el hombre. El término plaga abarca todas las fases en el ciclo de vida de la plaga.

Tal como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto, o una sal del mismo, que tras una única o múltiples aplicaciones proporciona el efecto deseado.

El experto en la técnica determina fácilmente una cantidad eficaz, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz se consideran varios factores incluyendo, pero sin limitarse a: el tipo de planta o producto derivado que va a aplicarse; la plaga que va a controlarse y su ciclo de vida; el compuesto particular aplicado; el tipo de aplicación; y otras circunstancias relevantes.

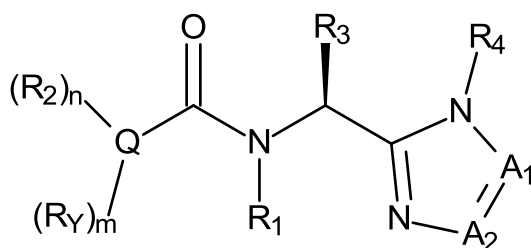
Tal como apreciará un experto habitual en la técnica, los compuestos de fórmula I contienen un centro estereogénico que está indicado con un asterisco en la estructura a continuación:



en donde R₁, Q, R_Y, R₂, R₃, R₄, A₁, A₂, m y n son tal como se definieron en el primer aspecto.

La presente invención abarca tanto racematos como enantiómeros individuales. A continuación se muestran compuestos que tienen estereoquímica preferida.

Compuestos particularmente preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula I'a:



I'a

en donde R_1 , Q , R_Y , R_2 , R_3 , R_4 , A_1 , A_2 , m y n son tal como se definen en el primer aspecto, y N-óxidos, tautómeros, enantiómeros, estereoisómeros y sales agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I'a).

El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en la presente significa que el grupo al que se hace referencia está o bien no sustituido o bien sustituido con un sustituyente designado, por ejemplo, "piridin-2-ona-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x " significa piridin-2-ona-1-ilo y piridin-2-ona-1-ilo sustituido con R_x .

Se proporcionan realizaciones de acuerdo con la invención tal como se expone a continuación.

En una realización de cada aspecto de la presente invención, los sustituyentes R_2 y R_Y (si están presentes) en Q no están unidos al carbono adyacente al carbono unido al grupo carbonilo ($C=O$) -

En una realización de cada aspecto de la presente invención, Q es

A. fenilo, piridina o pirimidina, en el que el fenilo, piridina o pirimidina se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo de anillo, con uno o dos R_Y ; o

B. fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente,

independientemente del tipo de anillo, con uno o dos R_Y ; o

C. fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye con uno o dos R_2 ; o

5 D. fenilo en el que el fenilo se sustituye con uno o dos R_2 ; o

E. piridina en el que la piridina se sustituye con uno o dos R_2 ; o

10 F. fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo de anillo, con uno o dos R_Y ; o

15 G. fenilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o pirimidin-5-ilo, en el que el fenilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o pirimidin-5-ilo se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo de anillo, con uno o
20 dos R_Y ; o

H. fenilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo, en el que el fenilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo
25 de anillo, con uno o dos R_Y ; o

I. fenilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo, en el que el fenilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo se sustituye con un R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo de
30 anillo, con un R_Y .

En una realización de cada aspecto de la presente invención, R_2 es

A. cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo
seleccionado de J-1 a J-30, cada uno de
cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo,
independientemente entre sí, se sustituye
5 opcionalmente con de uno a tres sustituyentes R_x;
OR₆; piperidin-2-ona-1-ilo; piridin-2-ona-1-ilo;
azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x;
pirrolidin-1-ilo; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄
opcionalmente sustituido con R_x; cicloalquil C₃-
10 C₆-alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con R_x;
cianoalquilo C₁-C₅; cianoalcoxilo C₁-C₅;
alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido
con R_x; o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente
sustituido con R_x; o

B. cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo
seleccionado de J-1 y J-25, cada uno de
cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo,
independientemente entre sí, se sustituye
opcionalmente con de uno a tres sustituyentes R_x;
20 OR₆; piperidin-2-ona-1-ilo; piridin-2-ona-1-ilo;
azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x;
pirrolidin-1-ilo; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄
opcionalmente sustituido con R_x; cicloalquil C₃-
C₆-alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con R_x;
25 cianoalquilo C₁-C₅; cianoalcoxilo C₁-C₅;
alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido
con R_x; o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente
sustituido con R_x; o

C. cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o pirazolilo, cada uno
30 de los cuales, independientemente entre sí, se
sustituye opcionalmente con de uno a tres
sustituyentes R_x, OR₆; piperidin-2-ona-1-ilo;
piridin-2-ona-1-ilo; azetidin-1-ilo opcionalmente

- sustituido con R_x ; pirrolidin-1-ilo; cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; cicloalquil C_3 - C_6 -alcoxilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con R_x ; cianoalquilo C_1 - C_5 ;
- 5 cianoalcoxilo C_1 - C_5 ; alquilsulfonilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o alquilsulfinilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o
- 10 D. cicloalquilo C_3 - C_4 , fenilo o pirazolilo, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a dos sustituyentes R_x , OR_6 ; azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x ; cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ;
- 15 cicloalquil C_3 - C_6 -alcoxilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con R_x ; alquilsulfonilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o alquilsulfonilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o
- 20 E. cicloalquilo C_3 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_4 sustituido con uno o dos sustituyentes R_x , OR_6 ; cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 , cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 sustituido con R_x ; alquilsulfonilo C_1 - C_4 ; alquilsulfonilo C_1 - C_4 sustituido con R_x ; o
- 25 alquilsulfinilo C_1 - C_4 ; o alquilsulfinilo C_1 - C_4 sustituido con R_x ; o
- 30 F. cicloalquilo C_3 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_4 sustituido con de uno a dos halógenos, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 , cicloalquilmetilo C_3 - C_4 , cicloalquilmetilo C_3 - C_4 sustituido con de uno a dos halógenos, alquilo C_1 - C_3 , haloalquilo C_1 - C_3 ; alquilsulfonilo C_1 - C_2 sustituido con de uno a tres halógenos; o

G. ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con de uno a dos halógenos, metilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo sustituido con de uno a dos halógenos, trifluorometilo, alquilsulfonilo C₁-C₂ sustituido con de uno a tres halógenos; o

H. ciclopropilo sustituido con de uno a dos flúor, metilo, trifluorometilo, ciano; ciclopropilmetilo sustituido con de uno a dos flúor; trifluorometililsulfonilo;

y en cada realización A a H para R₂, n es 1 o 2, o n es 1.

En una realización de cada aspecto de la presente invención, R₆ es

A. heteroarilo seleccionado de J-1 a J-12, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con un sustituyente R_x; o

B. cicloalquilo C₃-C₄, o cicloalquilo C₃-C₄ sustituido con un sustituyente R_x;

En una realización de cada aspecto de la presente invención, R_y es

A. alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, halo, NO₂, SF₅ y CN; o

B. haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃ y halógeno; o

C. fluroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₃, cloro y flúor;

y en cada realización A a C anterior, m es 0, 1 o 2; o m es 0 o 1; o m es 1.

En una realización de cada aspecto de la presente invención, R_x

A. se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, NO₂, SF₅, CN, CONH₂, C(S)NH₂; o

- B. se selecciona independientemente de halógeno, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃, y CN; o
- C. se selecciona independientemente de flúor, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxilo C₁-C₃ y CN.

5 En una realización de cada aspecto de la presente invención, R₁ es

A. H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: CN, CONH₂, COOH, NO₂ y -Si(CH₃)₃; haloalquilo C₁-C₆; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; haloalquino C₂-C₆; cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂ - en el que el cicloalquil C₃-C₄- se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halo o haloalquilo C₁-C₃; o

B. H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con CN o Si(CH₃)₃; alquino C₃-C₆; cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂ en el que el cicloalquilo C₃-C₄ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno; oxetan-3-il-CH₂-; o bencilo opcionalmente sustituido con halógeno; o

C. H, alquilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂ en el que el cicloalquilo C₃-C₄ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno, u oxetan-3-il-CH₂-; o

D. H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂

E. H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con CN o Si(CH₃)₃; alquino C₃-C₆; cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂ en el que el cicloalquilo C₃-C₄ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno; o

F. H; haloalquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆; alquino C₃-C₆; cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂ en el que el

cicloalquilo C₃-C₄ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno; o

G. ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡CCH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-,
5 , 2,2-diclorociclopropil-CH₂-, H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂-, CH₃CH₂- o CNCH₂-; o

H. ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡CCH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-
o 2,2-diclorociclopropil-CH₂-; o

I. ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡CCH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-
10 , H, CH₃, (CH₃)₃SiCH₂- o CH₃CH₂-; o

J. ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡CCH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂-, FCH₂CH₂CH₂-, 2,2-difluorociclopropil-CH₂-
15 ; o

K. ciclopropil-CH₂-, n-propilo, CH≡CCH₂-, CF₃CH₂CH₂-, FCH₂CH₂- o FCH₂CH₂CH₂-; o

L. ciclopropil-CH₂-, CH≡CCH₂-, H o CH₃; o

M. CH=C-CH₂- o ciclopropil-CH₂-; o

20 N. ciclopropil-CH₂-.

En una realización de cada aspecto de la presente invención, R₃ es

A. alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; o

B. metilo.

25 En una realización de cada aspecto de la presente invención, A₁ y A₂ son

A. A₁ es N y A₂ es CR₅ en donde R₅ es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄,
alcoxilo C₁-C₃, alcoxi C₃-C₄-C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH; o

30 B. A₁ es N y A₂ es CR₅ en donde R₅ es H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-C(O)- o (alcoxi C₁-C₃)₂CH-; o

C. A_1 es N y A_2 es CR_5 en donde R_5 es H, alquilo C_1-C_3 o (alcoxi C_1-C_3) $_2$ CH-; o

D. A_1 es N y A_2 es CR_5 en donde R_5 es H o metilo; o

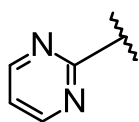
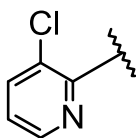
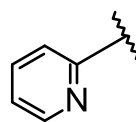
E. A_1 es N y A_2 es CR_5 en donde R_5 es H.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_4 es

A. 2-piridina, 2-pirimidina, 2-pirazina o 2-piridazina, cada una opcionalmente sustituida con alcoxilo C_1-C_3 o halo;

B. 2-piridina o 2-pirimidina, cada una opcionalmente sustituida con alcoxilo C_1-C_3 o halo; o

C. se selecciona de Y_1 a Y_3

 Y_1  Y_2  Y_3

D. 2-piridina (es decir Y_3) o 2-pirimidina (es decir Y_1); o

E. 2-pirimidina.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_5 es

A. hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 , alcoxilo C_1-C_3 o haloalcoxilo C_1-C_3 ; o

B. hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 , alcoxilo C_1-C_3 o haloalcoxilo C_1-C_3 ; o

C. hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4 ; o

D. hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3 ; o

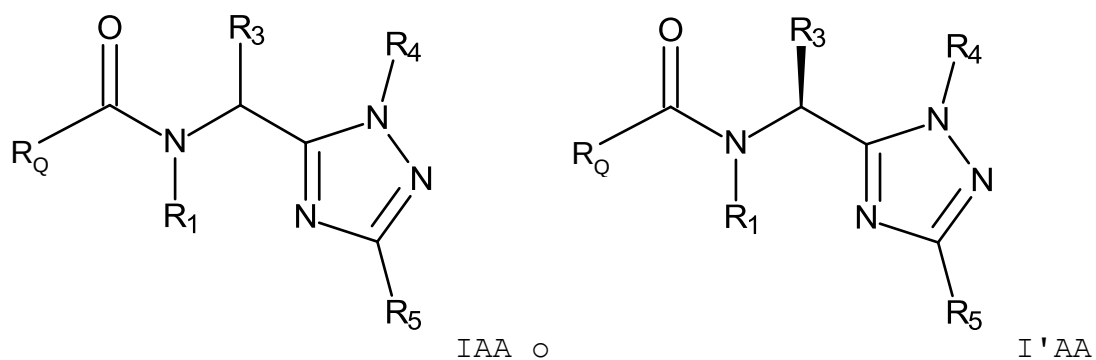
E. hidrógeno, haloalquilo C₁-C₃ o alcoxilo C₁-C₃; o

F. hidrógeno, metilo o (CH₂CH₂O)₂CH-; o

G. hidrógeno o metilo;

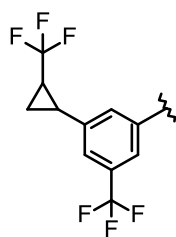
H. hidrógeno.

En una realización, el compuesto de fórmula I puede representarse como

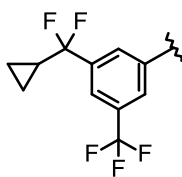


en donde R₁, R₃, R₄ y R₅ son tal como se definieron en el primer aspecto, R_Q corresponde al grupo Q que contiene el uno o dos sustituyentes R₂ y opcionalmente uno o dos sustituyentes R_Y tal como se definieron en el primer aspecto.

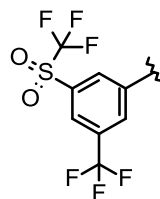
En una realización de cada aspecto de la invención, R_Q se selecciona de K-1 a K-8 (en el que la línea escalonada representa el punto de conexión/unión al resto del compuesto).



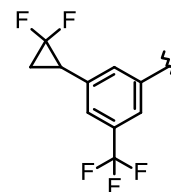
K-1



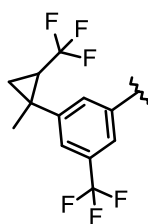
K-2



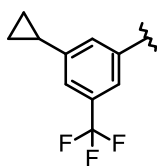
K-3



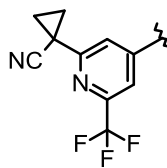
K-4



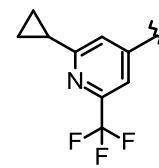
K-5



K-6



K-7



K-8

La presente invención, por consiguiente, pone a disposición un compuesto de fórmula I o fórmula I'a que tiene los sustituyentes R_1 , Q, R_Y , R_2 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 tal como se definieron anteriormente en todas las combinaciones / cada permutación. Por consiguiente, se pone a disposición, por ejemplo, un compuesto de fórmula I siendo R_1 la realización F (es decir H; haloalquilo C_1-C_6 ; alquilo C_1-C_6 ; alquinilo C_3-C_6 ; cicloalquil C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 en el que el cicloalquilo C_3-C_4 se sustituye opcionalmente con 1 o 2 átomos de halógeno), siendo R_3 la realización B (es decir metilo), siendo R_4 la realización del primer aspecto (es decir piridina, pirimidina, pirazina o piridazina, en el que la piridina, pirimidina, pirazina o piridazina se sustituye opcionalmente con un sustituyente seleccionado de: alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 , halógeno o hidroxilo), siendo A_1 y A_2 la realización D (es decir A_1 es N y A_2 es CR_5 en donde R_5 es H o metilo); siendo Q una realización B (es decir, fenilo o piridina, en el que el fenilo o la piridina se sustituye con uno o dos R_2 , y puede sustituirse además opcionalmente, independientemente del tipo de anillo, con uno o dos o dos

R_Y), siendo R_2 una realización D (es decir R_2 es cicloalquilo C_3-C_4 , fenilo o pirazolilo, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a dos sustituyentes R_x ; OR_6 ; azetidín-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x ; cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; cicloalquil C_3-C_6 -alcoxilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con R_x ; alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; y n es 1 o 2), siendo R_6 una realización A (es decir heteroarilo seleccionado desde J-1 hasta J-12, fenilo, bencilo, cicloalquilo C_3-C_4 , cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con un sustituyente R_x), siendo R_x una realización B (es decir seleccionado independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxilo C_1-C_3 y CN), y siendo R_Y una realización del primer aspecto (es decir alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , haloalquiltio C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , haloalcoxilo C_1-C_3 , halógeno, NO_2 , SF_5 , CN, $C(O)NH_2$, $C(O)OH$ y $C(S)NH_2$; y m es 0, 1 o 2).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o fórmula I'a tiene R_1 como hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; R_3 como alquilo C_1-C_3 ; R_4 como fenilo, piridina o pirimidina, en el que el fenilo, piridina o pirimidina se sustituye opcionalmente, independientemente del anillo, con alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno; Q como fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye, independientemente del tipo de anillo, mediante uno o dos R_2 , y puede sustituirse opcionalmente además, independientemente del tipo de anillo, con uno o dos R_Y ; R_2 como cicloalquilo C_3-C_4 , fenilo o heteroarilo seleccionado de J-1 a J-30, cada uno de cicloalquilo C_3-C_4 , fenilo o

heteroarilo, independientemente entre sí, se sustituye
opcionalmente con de uno a tres sustituyentes R_x ; OR_6 ;
piperidin-2-ona-1-ilo; piridin-2-ona-1-ilo; azetidin-1-ilo
opcionalmente sustituido con R_x ; pirrolidin-1-ilo;
5 cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con
 R_x ; cicloalquil C_3-C_6 -alcoxilo C_1-C_3 opcionalmente
sustituido con R_x ; cianoalquilo C_1-C_5 ; cianoalcoxilo C_1-C_5 ;
alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; o
alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R_x ; R_6
10 como heteroarilo seleccionado desde J-1 hasta J-12, fenilo,
bencilo, cicloalquilo C_3-C_4 , cada uno de los cuales,
independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con
un sustituyente R_x ; R_x tal como se selecciona
independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_3 ,
15 haloalcoxilo C_1-C_3 y CN; R_y como haloalquilo C_1-C_3 y
halógeno; A_1 como N; A_2 como CR_5 (siendo R^5 H).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula
I o fórmula I' a tiene R_1 como hidrógeno, alquilo C_1-C_3 ,
alquinilo C_2-C_3 , cicloalquil C_3-C_4 -alquilo C_1-C_2 ; R_3 como
20 alquilo C_1-C_3 ; R_4 como fenilo, piridina o pirimidina; Q como
fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se
sustituye, independientemente del tipo de anillo, con uno o
dos R_2 , y puede sustituirse opcionalmente además,
independientemente del tipo de anillo, uno o dos,
25 seleccionados independientemente de halógeno y
trifluorometilo; R_2 como cicloalquilo C_3-C_4 , fenilo o
heteroarilo seleccionado de J-1 a J-30, cada uno de
cicloalquilo C_3-C_4 , fenilo o heteroarilo,
independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con
30 de uno a tres sustituyentes, seleccionados
independientemente de halógeno, trifluorometilo,
difluorometoxilo y CN; OR_6 ; piperidin-2-ona-1-ilo; piridin-
2-ona-1-ilo; azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con

halógeno y trifluorometilo; cianoalquilo C₁-C₅; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo y CN; cicloalquil C₃-C₆-alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo y CN; cianoalquilo C₁-C₅; cianoalcoxilo C₁-C₅; alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno y trifluorometil, o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno y trifluorometilo; R₆ como heteroarilo seleccionado desde J-1 hasta J-12, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con un sustituyente de halógeno y trifluorometilo; A₁ como N; y A₂ como CR₅ (siendo R₅ H).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o fórmula I' a tiene R₁ como hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂; R₃ como alquilo C₁-C₃; R₄ como fenilo, piridina o pirimidina; Q como fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye, independientemente del tipo de anillo, con uno o dos R₂, e independientemente del tipo de anillo, con uno o dos, seleccionados independientemente de halógeno y trifluorometilo; R₂ como cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo seleccionado de J-1 y J-25, cada uno de cicloalquilo C₃-C₄, fenilo o heteroarilo, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a tres sustituyentes R_x, OR₆; piperidin-2-ona-1-ilo; piridin-2-ona-1-ilo; azetidin-1-ilo opcionalmente sustituido con R_x; pirrolidin-1-ilo; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; cicloalquil C₃-C₆-alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con R_x; cianoalquilo C₁-C₅; cianoalcoxilo C₁-C₅; alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x, o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; R₆ como heteroarilo

seleccionado desde J-1 hasta J-12, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con un sustituyente R_x; R_x como seleccionado independientemente de halógeno, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃ y CN; A₁ como N; y A₂ como CR₅ (siendo R₅ H).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o fórmula I' a tiene R₁ como hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂; R₃ como alquilo C₁-C₃; R₄ como fenilo, piridina o pirimidina; Q como fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye con un R₂, e independientemente del tipo de anillo, con uno de halógeno o trifluorometilo; R₂ como cicloalquilo C₃-C₄ o fenilo, cada uno de cicloalquilo C₃-C₄ o fenilo, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con de uno a tres sustituyentes R_x; OR₆; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; cicloalquil C₃-C₆-alcoxilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con R_x; cianoalquilo C₁-C₅; cianoalcoxilo C₁-C₅; alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; R₆ como heteroarilo seleccionado desde J-1 hasta J-12, fenilo, bencilo, cicloalquilo C₃-C₄, cada uno de los cuales, independientemente entre sí, se sustituye opcionalmente con un sustituyente R_x; R_x como seleccionado independiente de halógeno, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃ y CN; A₁ como N; y A₂ como CR₅ (siendo R₅ H).

En una realización adicional, el compuesto de fórmula I o fórmula I' a tiene R₁ como hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂; R₃ como alquilo C₁-C₃; R₄ como fenilo, piridina o pirimidina; Q como fenilo o piridina, en el que el fenilo o piridina se sustituye con un R₂, y con un grupo trifluorometilo; R₂

como cicloalquilo C₃-C₄, opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R_x; cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; cianoalquilo C₁-C₅; alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x, o alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R_x; R_x como seleccionado independientemente de halógeno, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxilo C₁-C₃ y CN; A₁ como N; y A₂ como CR₅ (siendo R₅ H).

En una realización adicional, el compuesto de formula IAA o I'AA tiene R₁ como hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂; R₃ como alquilo C₁-C₃; R₄ como fenilo, piridina o pirimidina; A₁ como N; A₂ como CR₅ (siendo R₅ H); y R_Q como seleccionado desde K-1 hasta K-8.

En un segundo aspecto, la presente invención pone a disposición una composición que comprende un compuesto tal como se definió en el primer aspecto, uno o más auxiliares y un diluyente, y opcionalmente uno o más de otros principios activos.

En un tercer aspecto, la presente invención pone a disposición un método para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos que comprende aplicar a una plaga, a un lugar de una plaga o a una planta susceptible al ataque por una plaga una cantidad insecticida, acaricida, nematicida o molusquicidamente eficaz de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o una composición tal como se definió en el segundo aspecto. En una realización, el método excluye un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia métodos de diagnóstico puestos en práctica sobre el cuerpo humano o animal.

En un cuarto aspecto, la presente invención pone a disposición un método para la protección de material de

propagación vegetal frente al ataque de insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende tratar el material de propagación o el sitio, donde está plantado el material de propagación, con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o una composición tal como se definió en el segundo aspecto.

En un quinto aspecto, la presente invención pone a disposición un material de propagación vegetal, tal como una semilla, que comprende, o se trata con o se adhiere al mismo, un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o una composición tal como se definió en el segundo aspecto.

La presente invención en un aspecto adicional proporciona un método de control de parásitos en o sobre un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto. La presente invención proporciona además un método de control de ectoparásitos en o sobre un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto. La presente invención proporciona además un método de para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto, a un animal que lo necesita.

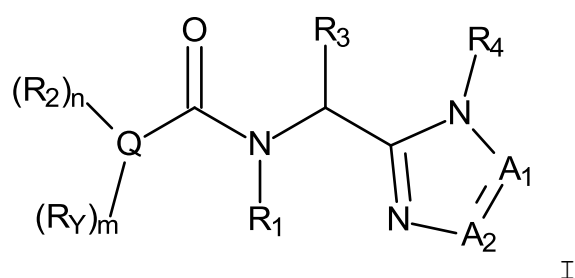
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o una composición tal como se definió en el segundo aspecto

- para su uso en el control de parásitos en o sobre un animal que lo necesita; o
- para su uso en el control de ectoparásitos sobre un animal que lo necesita; o

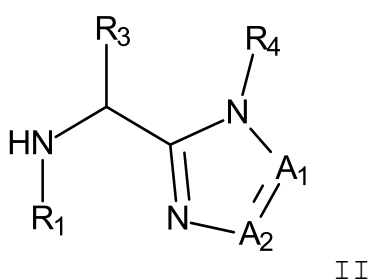
- para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararlos los expertos en la técnica siguiendo métodos conocidos. Más específicamente los compuestos de fórmulas I y I'a, y los productos intermedios de los mismos pueden prepararse tal como se describe a continuación en los esquemas y ejemplos. Determinados centros estereogénicos se han dejado sin especificar por claridad y no pretenden limitar la enseñanza de los esquemas de ningún modo.

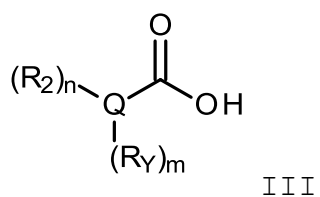
Los procedimiento para preparar compuestos de fórmula I pueden llevarse a cabo mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula I



pueden prepararse mediante reacción de una amina de fórmula II

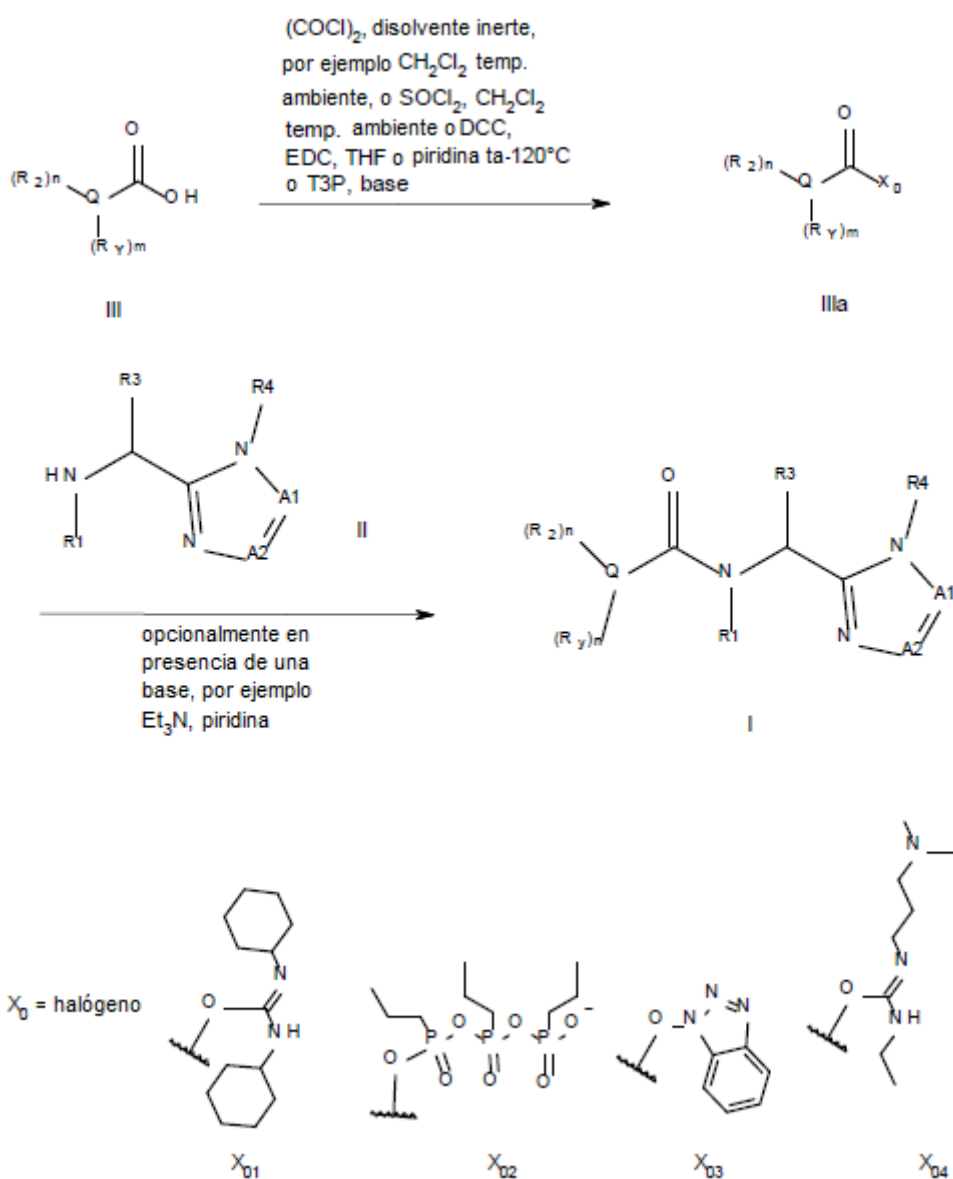


en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definieron para el compuesto de fórmula I, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III



en la que Q, R₂, R_Y, m y n son tal como se definieron para el compuesto de fórmula I. La química es tal como se describe en más detalle en el esquema 1.

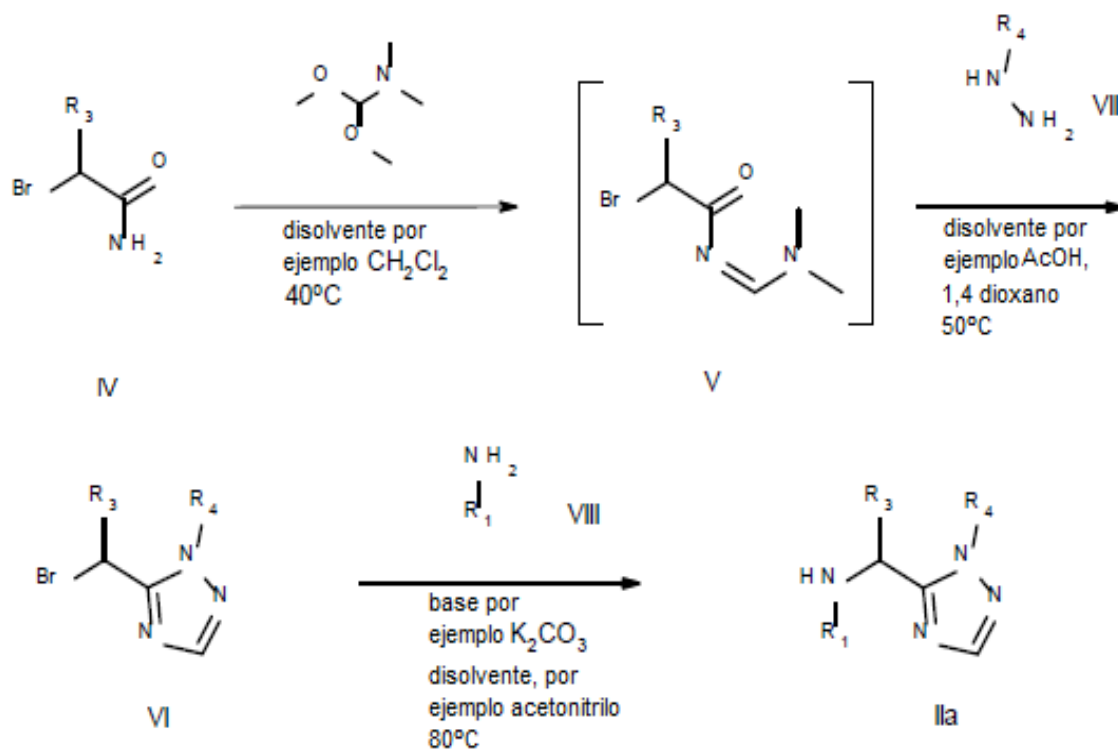
Esquema 1:



En el esquema 1, los compuestos de fórmula III en la que R_2 , R_Y , m y n se definen la fórmula I, se activan a compuestos de fórmula IIIa mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y se describen por ejemplo in
5 *Tetrahedron*, 61 (46) , 10827-10852, **2005**. Por ejemplo, los compuestos en los que X_0 es halógeno se forman mediante el tratamiento de compuestos de fórmula III con por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en disolventes inertes tales
10 como dicloruro de metileno o THF a temperaturas entre 20°C y 100°C, preferiblemente 25°C. El tratamiento de IIIa con los compuestos de fórmula II en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen como anteriormente, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina conduce a
15 compuestos de fórmula I. Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula I mediante tratamiento de los compuestos de formula III con diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o 1-
20 [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU) para dar la especie activada IIIa, en la que X_0 es X_{01} , X_{02} y X_{03} respectivamente, en un disolvente inerte, por ejemplo piridina, DMF, acetonitrilo, CH_2Cl_2 o THF opcionalmente en presencia de una base, por
25 ejemplo trietilamina, a temperaturas entre 50-180 °C. Finalmente, un ácido de fórmula III también puede activarse mediante reacción con un reactivo de acoplamiento tal como anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P®) para proporcionar compuestos de fórmula IIIa en la que X_0 es X_{04}
30 tal como se describe por ejemplo en *Synthesis* 2013, 45, 1569. La reacción adicional con una amina de fórmula II proporciona compuestos de fórmula I.

Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula IIa, en la que R₁, R₃ y R₄ se definen en la fórmula I, se conocen generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de fórmula IIa mediante reacción entre compuestos de fórmula VI, en la que R₃ y R₄ son tal como se definen en la fórmula I, y los compuestos de fórmula VIII, en la que R₁ se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo o dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio (hidrogenocarbonato de sodio o potasio), habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40 y el punto de ebullición de

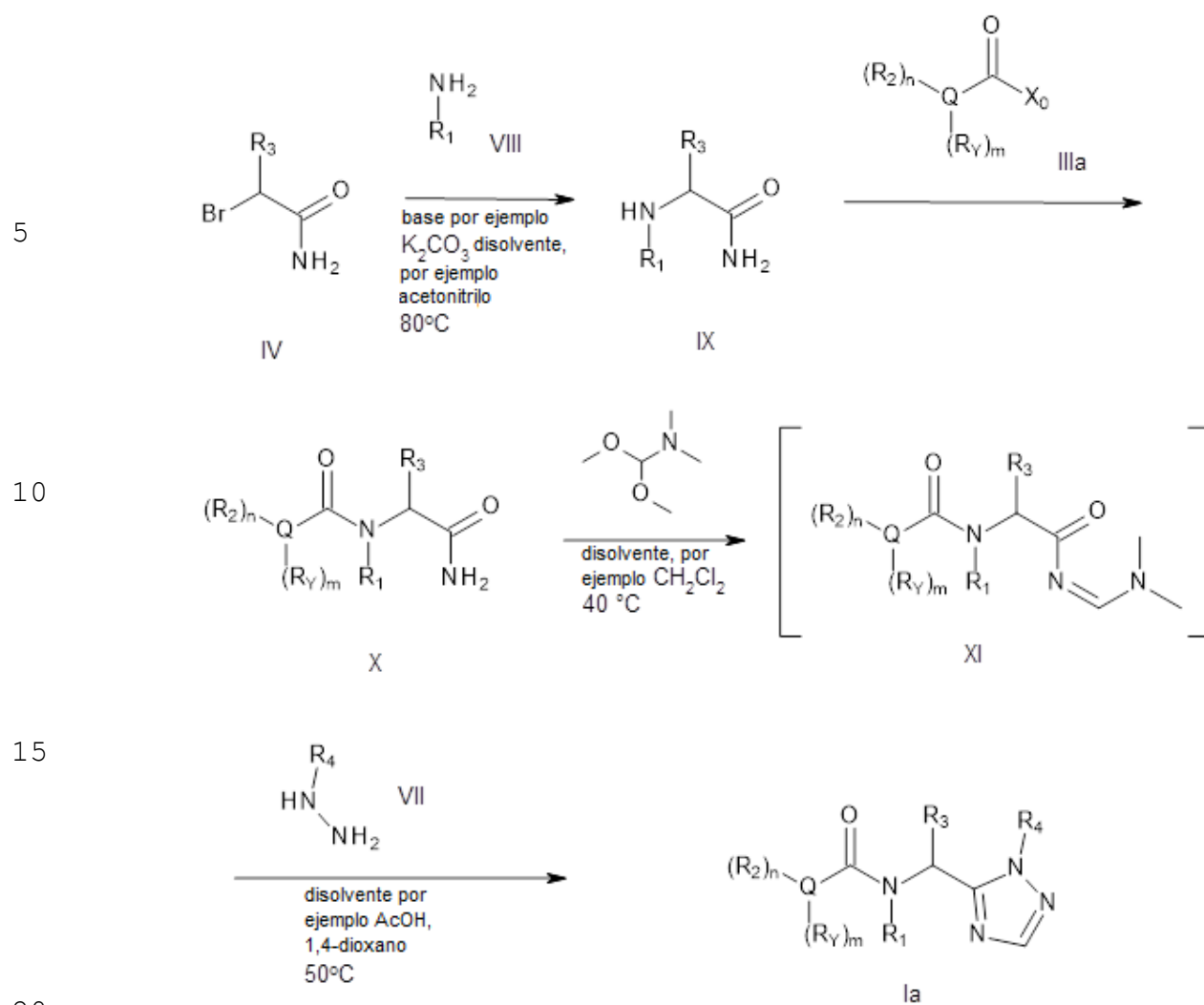
la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas.

Los compuestos de fórmula VI en la que R_3 y R_4 son tal como se definen en la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula V, en la que R_4 es tal como se define en la fórmula I, y los compuestos de fórmula VII, en la que R_4 se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40 y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *Tetrahedron* **2017**, 73, 750.

Los compuestos de fórmula V en la que R_3 se define como anteriormente, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula IV, en la que R_3 es tal como se define en la fórmula I, y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA), en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40 y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *Tetrahedron* **2017**, 73, 750.

Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula Ia, en la que Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_Y , m y n son tal como se definen en la fórmula I, se conocen generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 3.

Esquema 3



Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ia, en la que Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_Y , m y n son tal como se definen para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula XI, en la que Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_Y , m y n se definieron para la fórmula I, y compuestos de fórmula VII, en la que R_4 se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y $200^\circ C$, preferiblemente entre $40^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han

descrito anteriormente, por ejemplo, en *Tetrahedron* **2017**, 73, 750.

Los compuestos de fórmula XI, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula X, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, y N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA), en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *Tetrahedron* **2017**, 73, 750, y el documento US2016296501, preparación 7, página 29.

Los compuestos de fórmula X, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula IX, en la que R₁ y R₃ se definen como para la fórmula I, y compuestos de fórmula IIIa, en la que R₂, R_Y y X_o se definen como en el esquema 1, en disolventes inertes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, piridina, DMF, acetonitrilo, CH₂Cl₂ o THF, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C.

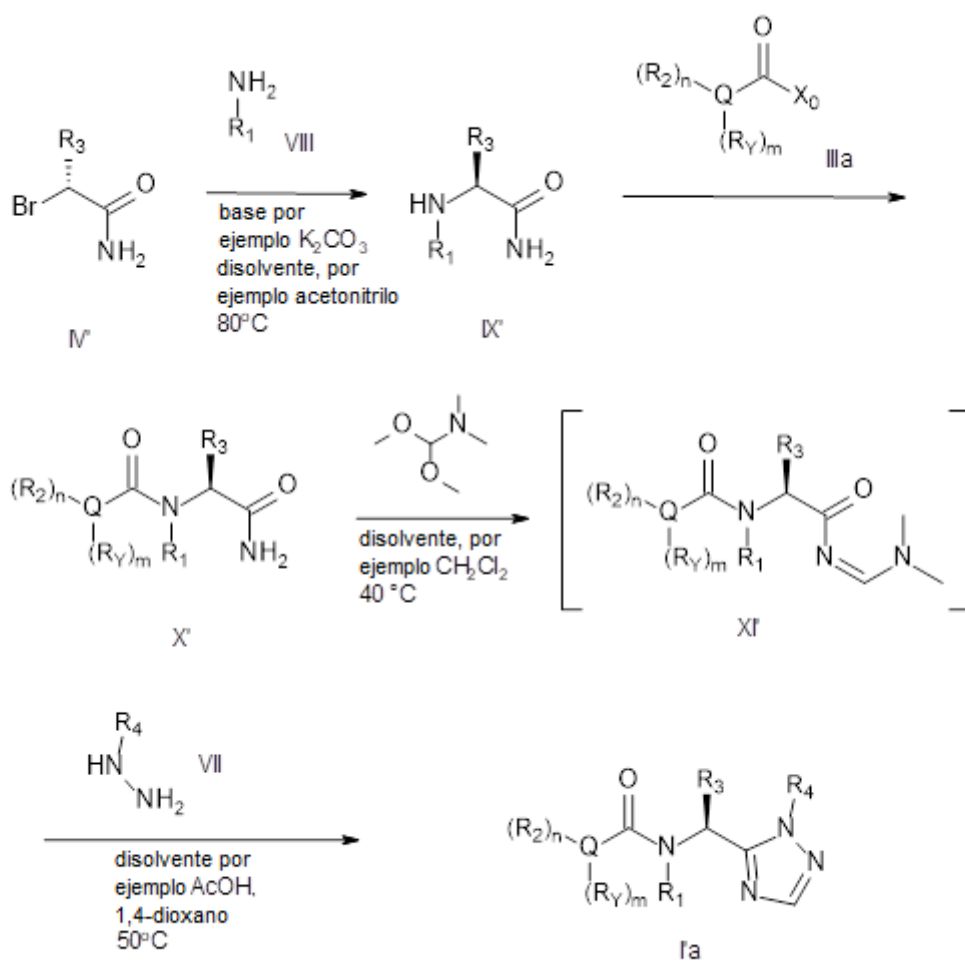
Los compuestos de fórmula IX, en la que R₁ y R₃ se definen como para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula IV, en la que R₃ es tal como se define en la fórmula I, y los compuestos de fórmula VIII, en la que R₁ se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo o dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio

(hidrogenocarbonato de sodio o potasio), habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40 y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas.

El enantiómero deseado de fórmula I'a, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden prepararse mediante la misma secuencia representada en el esquema 3 que implica compuestos enantiopuros IV' o IX' que están comercialmente disponibles (véase el esquema 3').

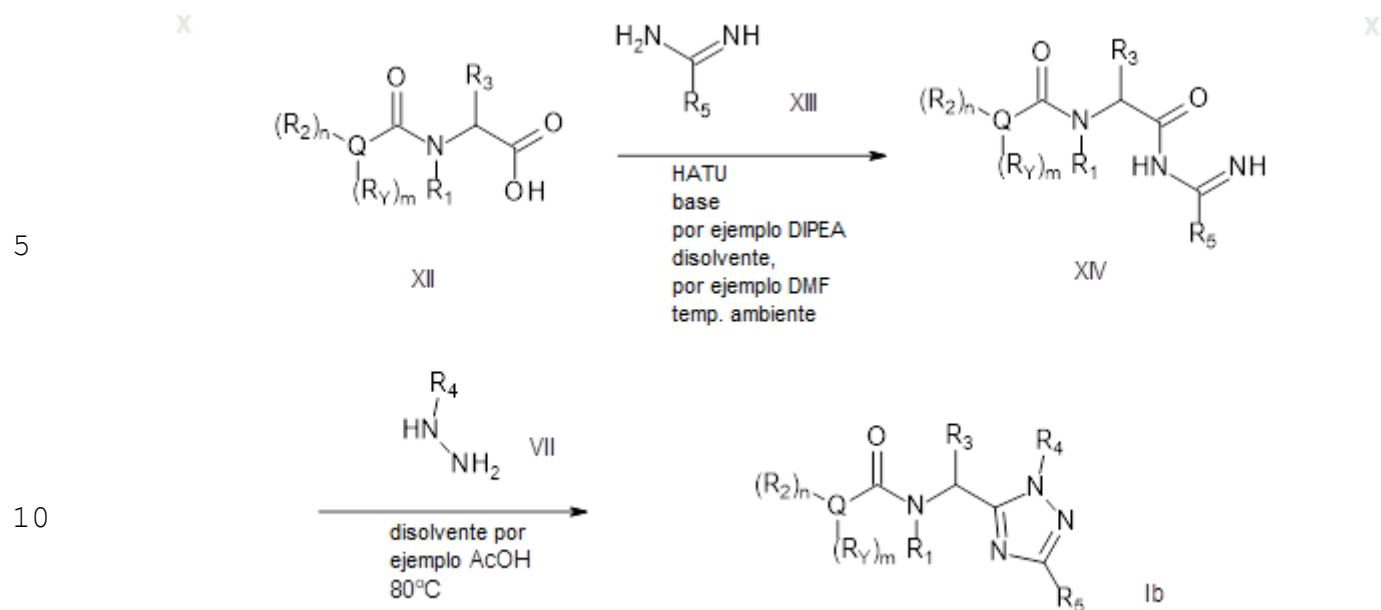
Alternativamente, el enantiómero deseado de fórmula I'a, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden obtenerse mediante cromatografía quiral del compuesto Ia.

Esquema 3'.



Los compuestos de fórmula Ib, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, se conocen generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 4.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula Ib, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_Y, m y n son tal como se definen para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula XIV, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₅, R_Y, m y n son tal como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula VII, en la que R₄ se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, ácido acético, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1177.

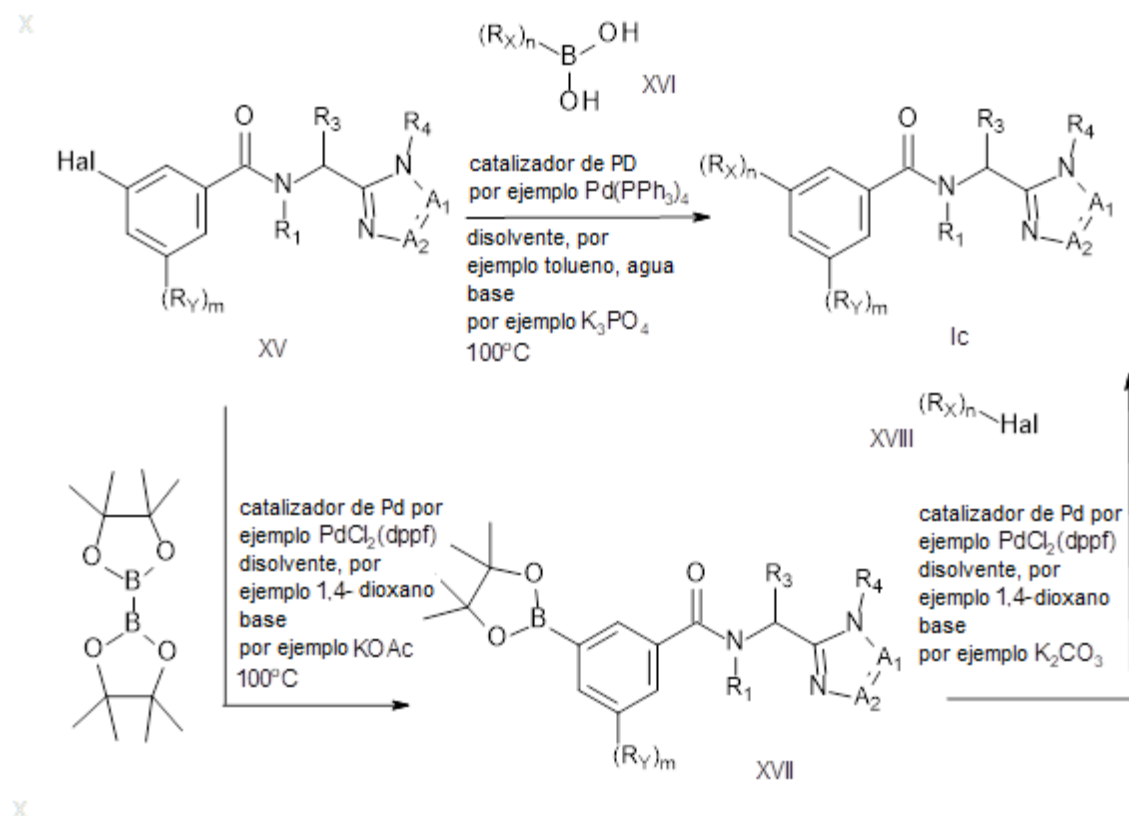
Los compuestos de fórmula XIV, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₅, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula XII, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, y compuestos de fórmula XIII, en la que R₅ se define como anteriormente, en presencia de un agente de

acoplamiento, que puede incluir, por ejemplo, HATU, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, DMF, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1177.

Alternativamente, el enantiómero deseado de fórmula I'b, en la que Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R_Y, m y n se definen como para la fórmula I, pueden obtenerse mediante cromatografía quiral del compuesto Ib.

Los compuestos de fórmula Ic, en la que R₁, R₂, R₃, R_X, R_Y, A₁ y A₂ se definen como anteriormente se conocen en generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



Por ejemplo, los compuestos de fórmula Ic, en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_X , R_Y , A_1 , y A_2 se definen como anteriormente, pueden prepararse mediante reacción entre compuestos de fórmula XV en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_Y , A_1 y A_2 se definen como anteriormente, y compuestos de fórmula XVI, en la que R_X es tal como se definió anteriormente, y en la que Hal es un halógeno tal como, por ejemplo, bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio o fosfato de tripotasio habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y $200^\circ C$, preferiblemente entre $20^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han

descrito anteriormente, por ejemplo, en *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 6987-6990.

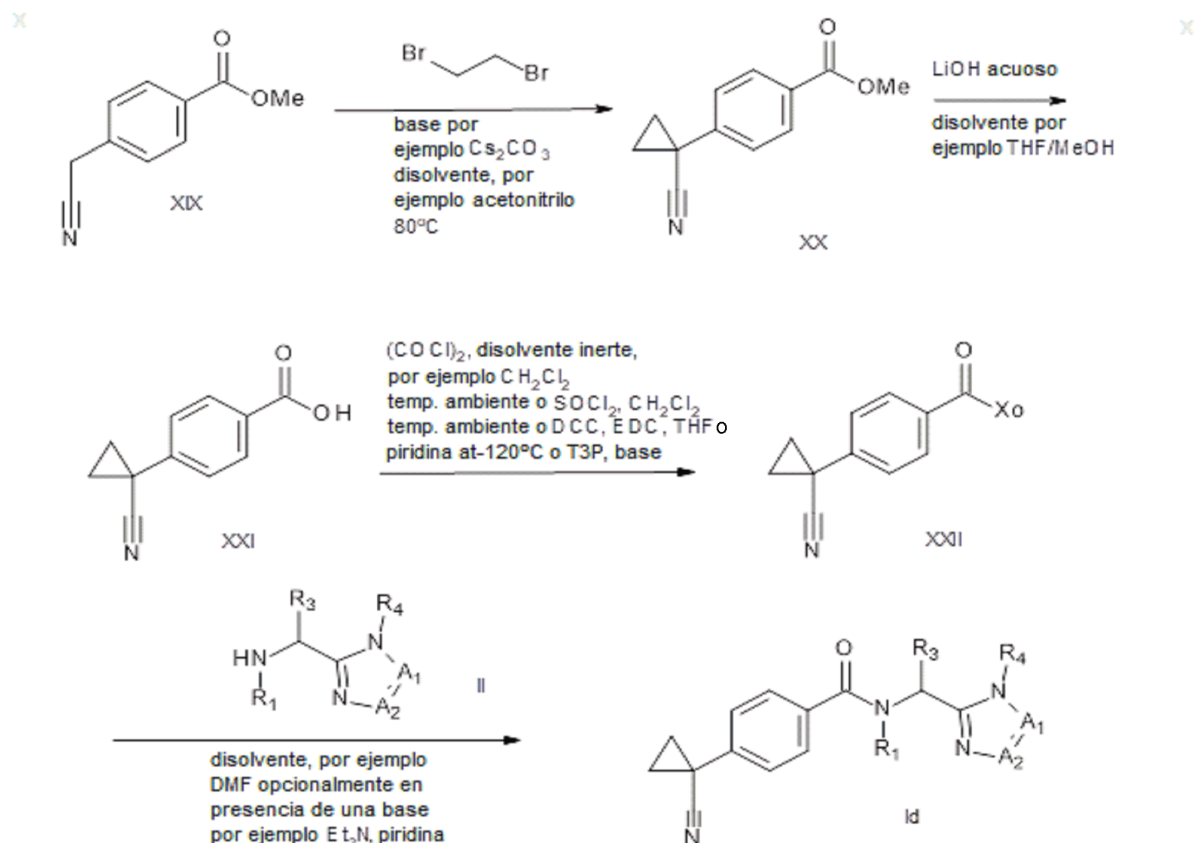
Los compuestos de fórmula Ic, en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_x , R_y , A_1 , y A_2 se definen como anteriormente, pueden prepararse también mediante reacción entre compuestos de fórmula XVII en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_y , A_1 y A_2 se definen como anteriormente, y compuestos de fórmula XVIII, en la que R_x es tal como se definió anteriormente, y en la que Hal es un halógeno tal como, por ejemplo, bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio o fosfato de tripotasio habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en el documento WO12139775 (véase la página 73).

Los compuestos de fórmula XVII, en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_y , A_1 , y A_2 se definen como anteriormente, pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula XV en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_y , A_1 , y A_2 se definen como anteriormente y en la que Hal es un halógeno tal como, por ejemplo, bromo o yodo, con Bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio o acetato de potasio, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la

mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1730, y el documento WO12139775 (véase el ejemplo preparativo 42, etapa 2, página 67).

Los compuestos de fórmula Id, en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen como anteriormente se conocen generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



Los compuestos de fórmula Id, en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen como anteriormente, pueden prepararse, tal como se describe en el esquema 1, mediante reacción entre compuestos de fórmula XXII, en la que X_0 se define como en

el esquema 1, y compuestos de fórmula II, en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen en la fórmula I.

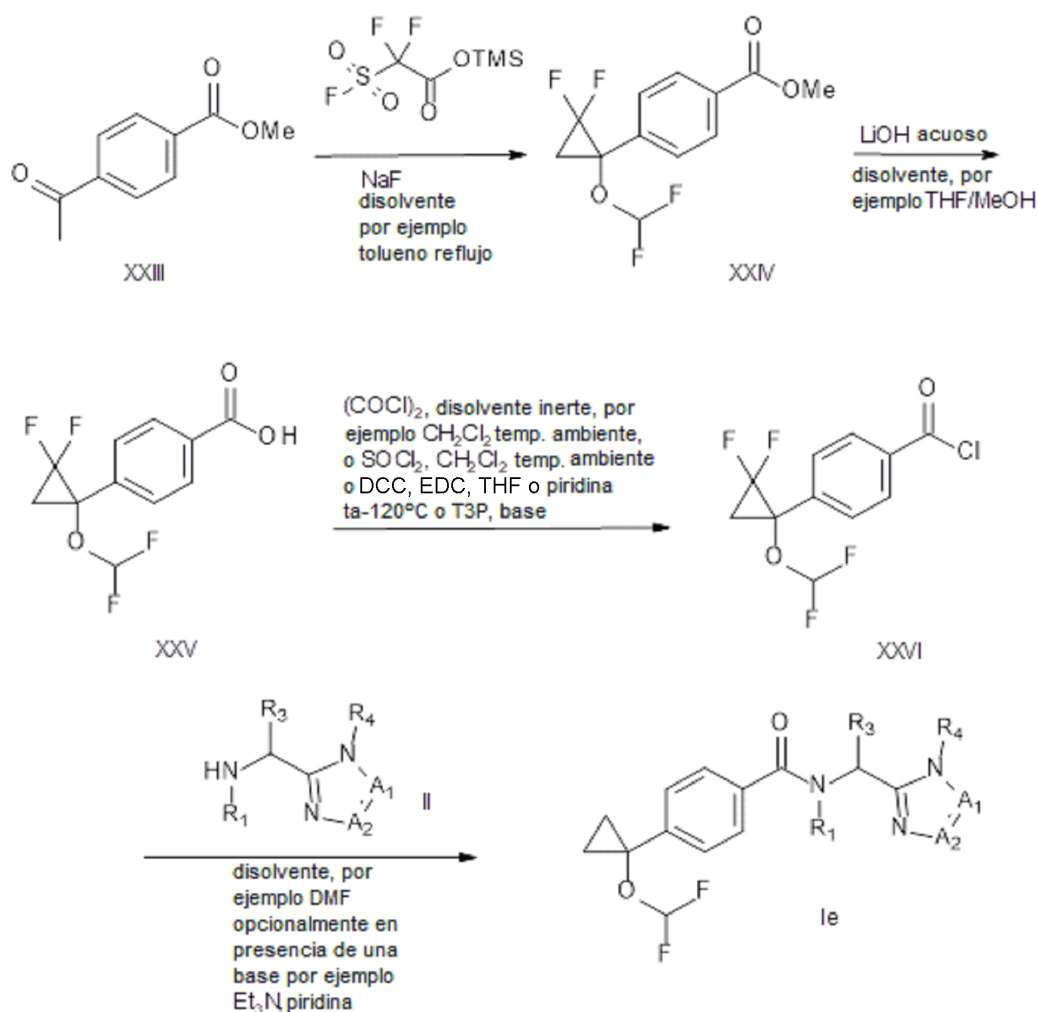
Los compuestos de fórmula XXII, en la que X_0 se define como en el esquema 1, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula XXI, tal como se describe en el esquema 1 para la preparación de IIIa.

El compuesto de fórmula XXI puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XX, mediante tratamiento con LiOH acuoso, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, mezcla de THF/MeOH, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas.

El compuesto de fórmula XX puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XIX, que está disponible comercialmente, mediante reacción, por ejemplo, con 1,2-dibromoetano, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas.

Los compuestos de fórmula Ie, en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen como anteriormente se conocen generalmente o pueden prepararlos fácilmente los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de una síntesis de este tipo se muestra en el esquema 7.

Esquema 7



Los compuestos de fórmula Ie, en la que R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ se definen como anteriormente, pueden prepararse, tal como se describe en el esquema 1, mediante reacción entre compuestos de fórmula XXVI, en la que X₀ se define como en el esquema 1, y compuestos de fórmula II, en la que R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ se definen en la fórmula I.

Los compuestos de fórmula XXVI, en la que X₀ se define como en el esquema 1, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula XXV, tal como se describe en el esquema 1 para la preparación de IIIa.

El compuesto de fórmula XXV puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XXIV, mediante tratamiento con, por ejemplo LiOH, NaOH o KOH acuoso, en disolventes

adecuados que pueden incluir, por ejemplo, mezcla de THF/MeOH, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas.

El compuesto de fórmula XXIV puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XXIII, que está disponible comercialmente, mediante reacción, por ejemplo, con fluorosulfonildifluoroacetato de trimetilsililo (TFDA) en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como fluoruro de sodio, potasio o cesio, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales procedimientos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4210.

Los compuestos de fórmula If, en la que R_1 , R_3 , R_4 , R_Y , R_X , A_1 y A_2 se definen como anteriormente, pueden prepararse tal como se describe en el esquema 1, por ejemplo mediante reacción de compuestos de fórmula XXX, en la que X_0 se define como en el esquema 1, y compuestos de fórmula II, en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 se definen en la fórmula I (esquema 8).

Los compuestos de fórmula XXX, en la que X_0 se define como en el esquema 1, pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula XXIX, tal como ya se describe en el esquema 1 para la preparación de IIIa.

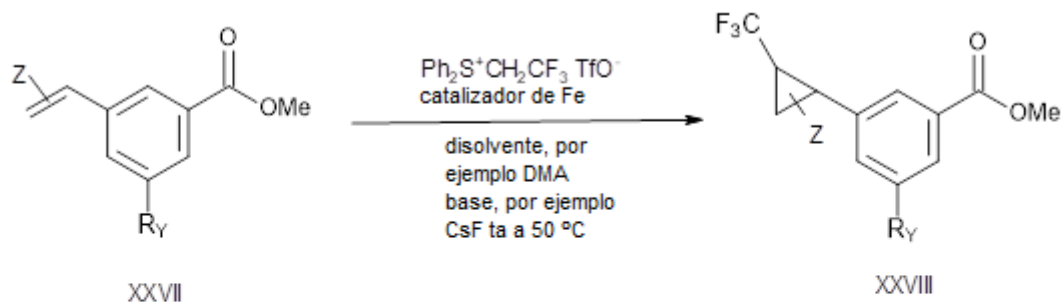
El compuesto de fórmula XXIX puede prepararse a partir del análogo de compuesto de fórmula XXVIII tal como se explica resumidamente en el esquema 7, mediante tratamiento

con, por ejemplo LiOH, NaOH o KOH acuoso, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, mezcla de THF/MeOH, habitualmente tras calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 100°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción (esquema 8).

Finalmente, los compuestos de fórmula XXVIII en la que R_Y se define como anteriormente, pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula XXVII, que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase por ejemplo *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132 y *Pure Appl. Chem.* 1985, 57, 1771) con triflato de (trifluoroetil)-difenil-sulfonio (Ph₂S⁺CH₂CF₃⁻OTf) en presencia de un catalizador de Fe y una base, preferible CsF a temperaturas entre 0 y 50 °, preferible 20 °C en DMA como disolvente (análogo a *Org. Lett.* **2016**, 18, 2471) (esquema 8).

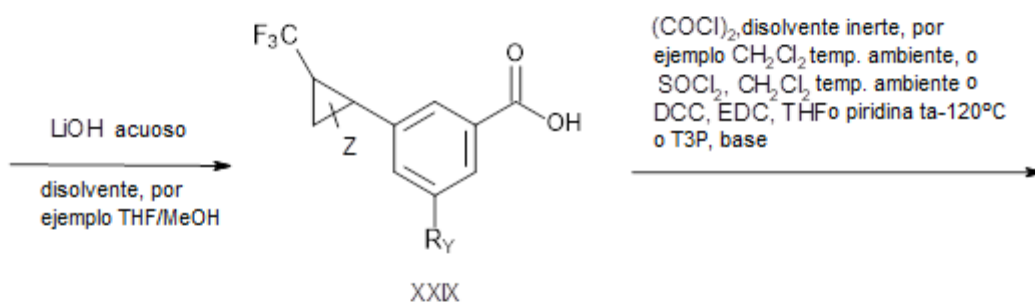
Esquema 8

X

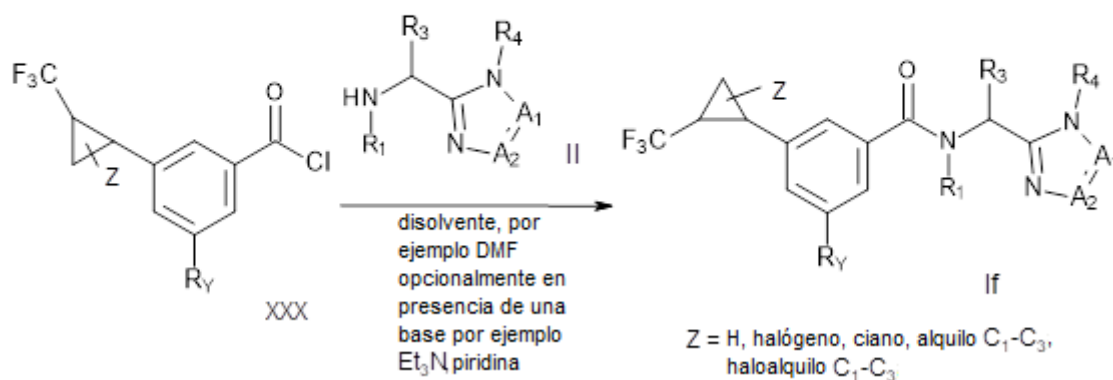


5

10



15



20

X

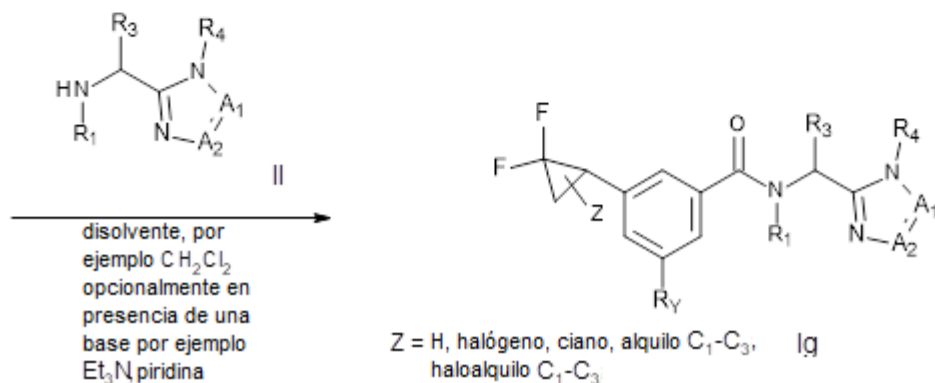
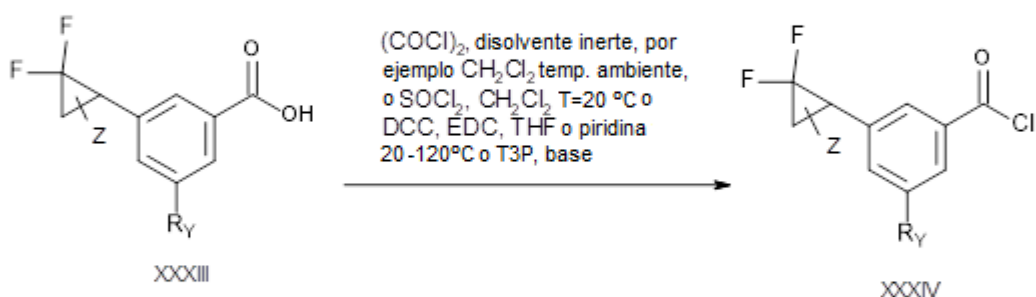
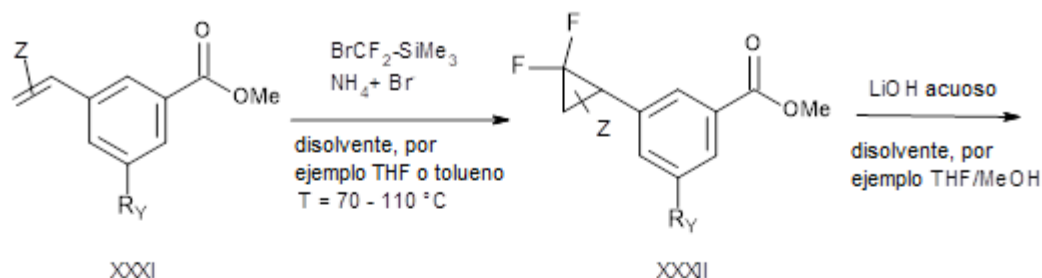
X

Los compuestos de fórmula Ig, en la que R₁, R₃, R₄, R_Y, A₁ y A₂ se definen como anteriormente y Z es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃, y pueden prepararse de una manera muy similar tal como se muestra en el esquema 9.

25

Esquema 9

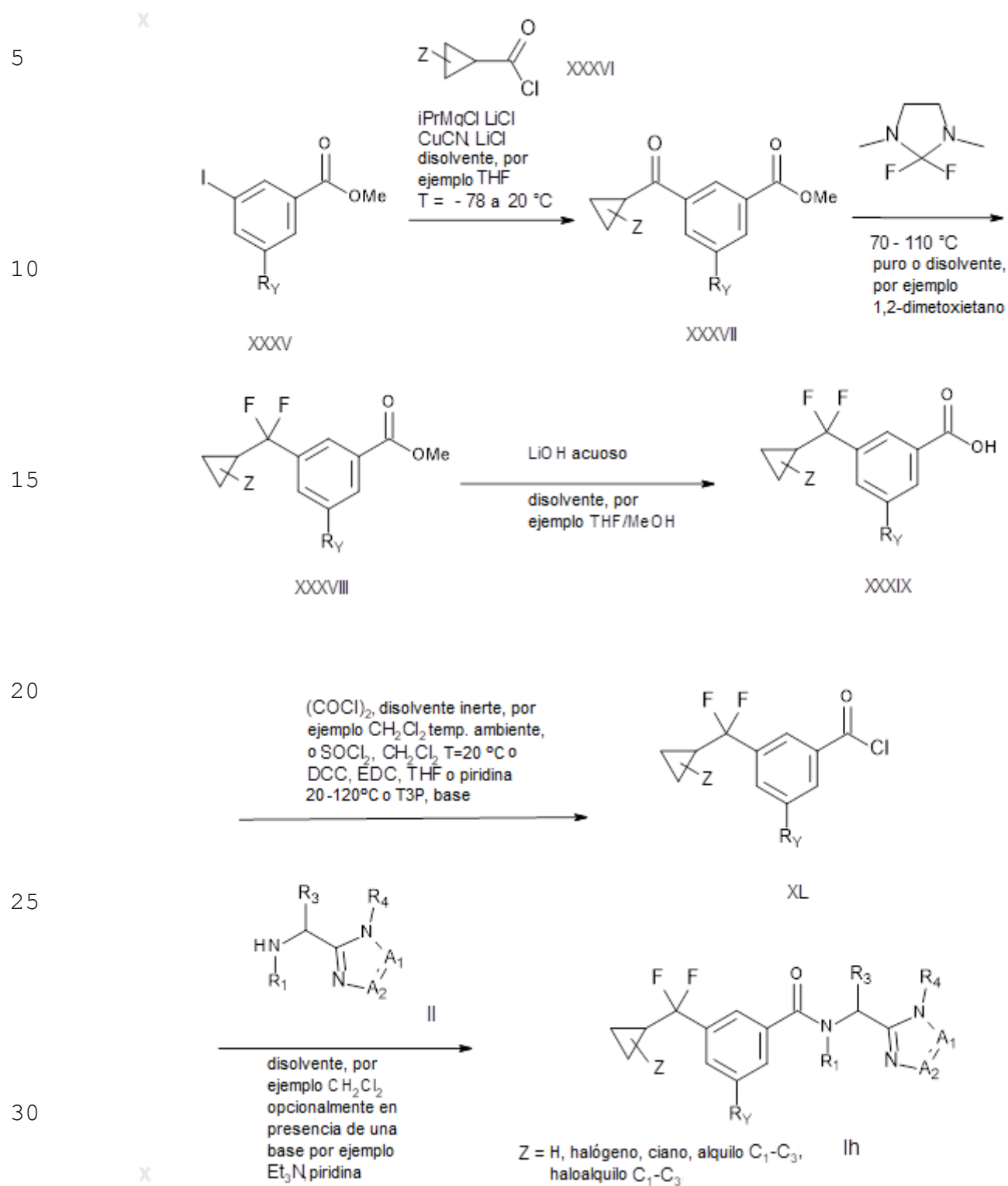
30



Por tanto, los compuestos de fórmula XXXII, en la que R_Y y Z es H, halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, se define como anteriormente, se preparan mediante reacción de compuestos de fórmula XXXI (sintetizados de manera análoga a *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 514 o *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4083) con (bromodifluorometil)-trimetilsilano en presencia de NH_4^+Br^- en un disolvente adecuado, preferible en THF o tolueno a temperaturas entre 70 y 110 °C. Posteriormente la saponificación del éster metílico, la activación del ácido carboxílico y el

acoplamiento de amida final proporciona compuestos de fórmula Ig tal como se ilustra en el esquema 9.

Esquema 10



Los ácidos carboxílicos de fórmula XXXIX en la que Z es H, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃ y R_y se define como anteriormente pueden prepararse según el esquema de reacción 10. Por tanto, los compuestos de fórmula XXXV en la que R_y se define como anteriormente se tratan con complejo de iPrMgCl/LiCl; posteriormente la reacción con CuCN y extinción con cloruros de ciclopropanocarbonilo de fórmula XXXVI en la que R_x se define como en la fórmula I proporciona compuestos de fórmula XXXVII (análogo al documento WO2006/067445, página 148). Tras la fluoración con 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolina o bien en un disolvente, por ejemplo en 1,2-dimetoxi-etano o bien en forma pura (véase *Chem. Commun.* **2002**, (15), 1618) se proporciona el compuesto de fórmula XXXVIII. La hidrólisis con LiOH tal como ya se describió da ácidos carboxílicos de fórmula XXXIX. La activación posterior del ácido carboxílico de fórmula XXXIX y el acoplamiento de amida final con aminas de fórmula II suministra compuestos de fórmula Ih tal como se ilustra en el esquema 10.

Dependiendo del procedimiento o las condiciones de reacción, los reactivos se pueden hacer reaccionar en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, acetatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o alquilsililamidas, alquilaminas, alquilendiaminas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas

N-alquiladas o libres, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Ejemplos que se pueden mencionar son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amiduro de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los reactantes pueden hacerse reaccionar entre sí como tales, es decir, sin añadir ningún disolvente o diluyente. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es conveniente añadir un disolvente o diluyente inerte, o una mezcla de estos. Si la reacción se realiza en presencia de una base, las bases que se emplean en exceso, tales como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -80°C a aproximadamente $+140^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$, en muchos casos en el intervalo entre la temperatura ambiente y aproximadamente $+80^{\circ}\text{C}$.

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y de los materiales de partida que son adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, en un paso de reacción solamente reemplazar un sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o se puede

reemplazar una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en el mismo paso de reacción.

5 Sales de compuestos de fórmula I se pueden preparar de un modo conocido *per se*. De esta forma, por ejemplo, se obtienen sales por adición de ácidos de compuestos de fórmula I mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada
10 o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Sales de los compuestos de fórmula I se pueden convertir de la manera habitual en compuestos libres I, sales por adición de ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento con un compuesto de carácter básico adecuado o
15 con un reactivo de intercambio iónico adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Sales de los compuestos de fórmula I se pueden convertir de una forma conocida *per se* en otras sales de los compuestos de fórmula I, sales por adición de ácidos,
20 por ejemplo, en otras sales por adición de ácidos, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como hidrocloreuro, con una sal de un metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo, con acetato de plata, en un disolvente
25 adecuado en el que una sal inorgánica que forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y de este modo precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento o de las condiciones de
30 reacción, los compuestos de fórmula I, que tienen propiedades formadoras de sales, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

Los compuestos de fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de estos, por ejemplo, en forma de isómeros puros tales como enantiómeros y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que estén presentes en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que sean posibles, y se debe interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

Las mezclas de diastereómeros o mezclas racémicas de compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que pueden obtenerse dependiendo de qué materiales de partida y procedimientos se hayan elegido, pueden separarse de manera conocida para dar los diastereómeros puros o racematos basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de forma similar pueden resolverse para obtener los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en acetilcelulosa, con

la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, usando éteres corona quirales, donde únicamente un enantiómero
5 forma el complejo, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido canfórico, tartárico o málico, o un ácido sulfónico, por
10 ejemplo, ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que puede obtenerse de esta manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en función de sus diferentes solubilidades para proporcionar los diastereómeros, de donde puede liberarse el enantiómero
15 deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes básicos.

Se pueden obtener diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solamente separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos
20 generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención con materiales de partida que tengan una estereoquímica adecuada.

Se pueden preparar N-óxidos haciendo reaccionar un
25 compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H₂O₂/urea en presencia de un anhídrido de ácido, p. ej., anhídrido trifluoroacético. Oxidaciones de este tipo son conocidas de la bibliografía, por ejemplo de *J. Med. Chem.*, 32 (12), 2561-73, **1989** o del
30 documento WO 2000/15615.

Es conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero más eficaz desde un punto de vista biológico, por ejemplo, el enantiómero o diastereómero, o mezcla de

isómeros, por ejemplo, mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros, si los componentes individuales tienen una actividad biológica diferente.

Los compuestos de fórmula I y, cuando proceda, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, también se pueden obtener, si procede, en forma hidratada y/o incluir otros disolventes, por ejemplo, los que se hayan podido emplear para la cristalización de los compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de fórmula I según las siguientes tablas A-1 a A-64 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y muestran compuestos de fórmula I preferidos.

Los compuestos según las siguientes tablas A-1 a A-64 a continuación pueden preparar según los métodos descritos anteriormente. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula IAA.

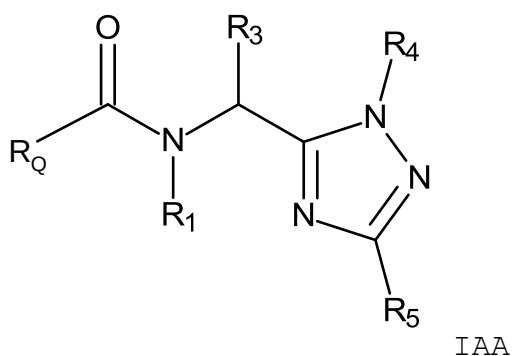


Tabla X: Definiciones de sustituyentes de R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ en el compuesto de fórmula IAA

Índice	R ₁	R ₃	R ₄	A ₁	A ₂
1	H	Me	2-pirimidilo	N	CH
2	Me	Me	2-pirimidilo	N	CH

5

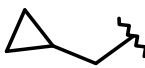
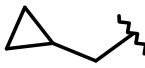
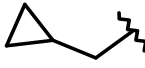
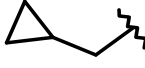
10

15

20

25

30

Índice	R ₁	R ₃	R ₄	A ₁	A ₂
3	Et	Me	2-pirimidilo	N	CH
4	propargilo	Me	2-pirimidilo	N	CH
5		Me	2-pirimidilo	N	CH
6	H	Me	2-piridilo	N	CH
7	Me	Me	2-piridilo	N	CH
8	Et	Me	2-piridilo	N	CH
9	propargilo	Me	2-piridilo	N	CH
10		Me	2-piridilo	N	CH
11	H	Me	2- pirazinilo	N	CH
12	Me	Me	2- pirazinilo	N	CH
13	Et	Me	2- pirazinilo	N	CH
14	propargilo	Me	2- pirazinilo	N	CH
15		Me	2- pirazinilo	N	CH
16	H	Me	3- piridazinilo	N	CH
17	Me	Me	3- piridazinilo	N	CH
18	Et	Me	3- piridazinilo	N	CH
19	propargilo	Me	3- piridazinilo	N	CH
20		Me	3- piridazinilo	N	CH
21	H	Me	2-pirimidilo	N	N
22	Me	Me	2-pirimidilo	N	N
23	Et	Me	2-pirimidilo	N	N

5

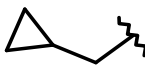
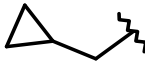
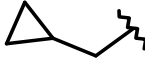
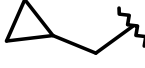
10

15

20

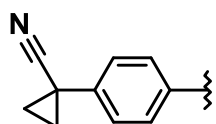
25

30

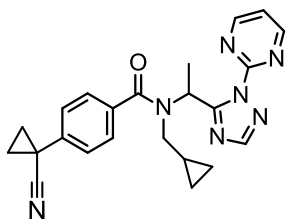
Índice	R ₁	R ₃	R ₄	A ₁	A ₂
24	propargilo	Me	2-pirimidilo	N	N
25		Me	2-pirimidilo	N	N
26	H	Me	2-piridilo	N	N
27	Me	Me	2-piridilo	N	N
28	Et	Me	2-piridilo	N	N
29	propargilo	Me	2-piridilo	N	N
30		Me	2-piridilo	N	N
31	H	Me	2- pirazinilo	N	N
32	Me	Me	2- pirazinilo	N	N
33	Et	Me	2- pirazinilo	N	N
34	propargilo	Me	2- pirazinilo	N	N
35		Me	2- pirazinilo	N	N
36	H	Me	3- piridazinilo	N	N
37	Me	Me	3- piridazinilo	N	N
38	Et	Me	3- piridazinilo	N	N
39	propargilo	Me	3- piridazinilo	N	N
40		Me	3- piridazinilo	N	N
41	H	Me	5- bromopirimidin- 2-ilo	N	CH
42	H	Me	5-bromo-2- piridilo	N	CH

Índice	R ₁	R ₃	R ₄	A ₁	A ₂
43	H	Me	5-bromopirimidin-2-ilo	N	CMe
44	H	Me	5-bromo-2-piridilo	N	CMe
45	H	Me	2-pirimidilo	N	CMe
46	H	Me	2-piridilo	N	CMe

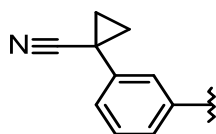
La tabla A-1 proporciona 46 compuestos A-1.001 a A-1.046 de formula IAA en la que R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



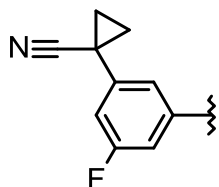
en la que la línea escalonada indica el punto de unión de R_Q al resto de la molécula, y en la que las variables R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ tienen el significado específico dado en la línea correspondiente de la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 1.005 tiene la siguiente estructura:



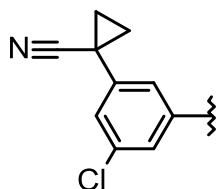
La tabla A-2 proporciona 46 compuestos A-2.001 a A-2.046 de formula IAA en la que R₁, R₃, R₄, A₁ y A₂ son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



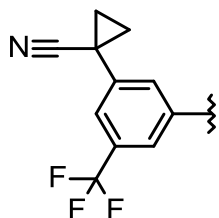
La tabla A-3 proporciona 46 compuestos A-3.001 a A-3.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



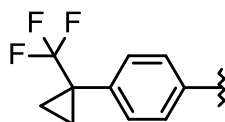
La tabla A-4 proporciona 46 compuestos A-4.001 a A-4.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



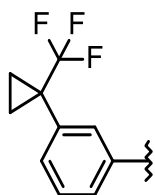
La tabla A-5 proporciona 46 compuestos A-5.001 a A-5.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



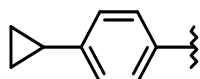
La tabla A-6 proporciona 46 compuestos A-6.001 a A-6.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



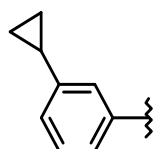
La tabla A-7 proporciona 46 compuestos A-7.001 a A-7.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



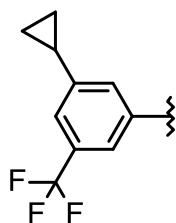
5 La tabla A-8 proporciona 46 compuestos A-8.001 a A-8.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



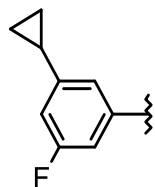
10 La tabla A-9 proporciona 46 compuestos A-9.001 a A-9.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



15 La tabla A-10 proporciona 46 compuestos A-10.001 a A-10.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

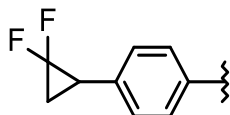


20 La tabla A-11 proporciona 46 compuestos A-11.001 a A-11.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

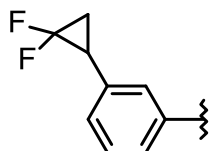


30

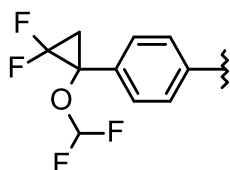
La tabla A-12 proporciona 46 compuestos A-12.001 a A-12.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



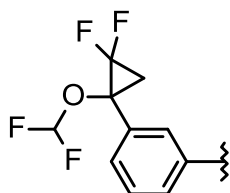
La tabla A-13 proporciona 46 compuestos A-13.001 a A-13.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



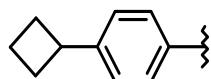
La tabla A-14 proporciona 46 compuestos A-14.001 a A-14.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



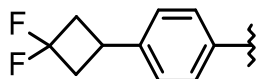
La tabla A-15 proporciona 46 compuestos A-15.001 a A-15.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



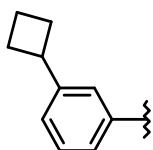
La tabla A-16 proporciona 46 compuestos A-16.001 a A-16.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



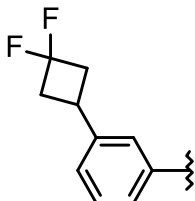
La tabla A-17 proporciona 46 compuestos A-17.001 a A-17.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



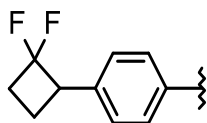
La tabla A-18 proporciona 46 compuestos A-18.001 a A-18.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



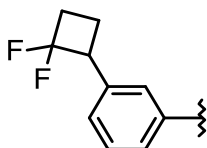
La tabla A-19 proporciona 46 compuestos A-19.001 a A-19.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



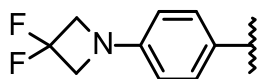
La tabla A-20 proporciona 46 compuestos A-20.001 a A-20.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



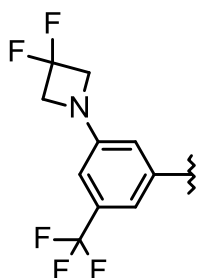
La tabla A-21 proporciona 46 compuestos A-21.001 a A-21.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



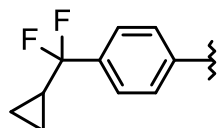
La tabla A-22 proporciona 46 compuestos A-22.001 a A-22.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



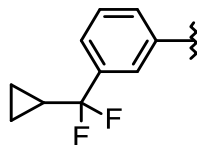
La tabla A-23 proporciona 46 compuestos A-23.001 a A-23.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



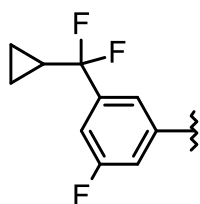
La tabla A-24 proporciona 46 compuestos A-24.001 a A-24.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



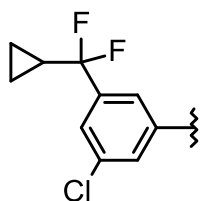
La tabla A-25 proporciona 46 compuestos A-25.001 a A-25.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



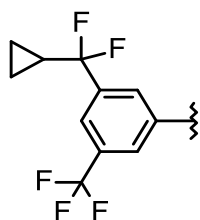
La tabla A-26 proporciona 46 compuestos A-26.001 a A-26.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



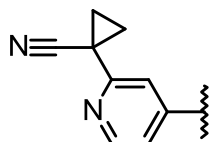
La tabla A-27 proporciona 46 compuestos A-27.001 a A-27.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



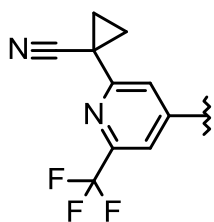
La tabla A-28 proporciona 46 compuestos A-28.001 a A-28.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



La tabla A-29 proporciona 46 compuestos A-29.001 a A-29.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

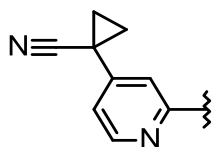


La tabla A-30 proporciona 46 compuestos A-30.001 a A-30.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



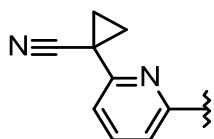
5

La tabla A-31 proporciona 46 compuestos A-31.001 a A-31.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



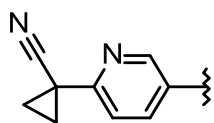
10

La tabla A-32 proporciona 46 compuestos A-32.001 a A-32.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



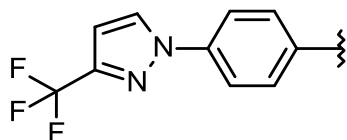
15

La tabla A-33 proporciona 46 compuestos A-33.001 a A-33.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



20

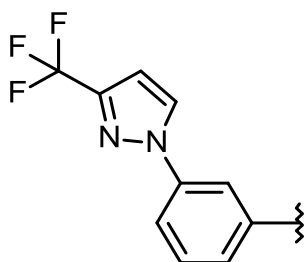
La tabla A-34 proporciona 46 compuestos A-34.001 a A-34.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



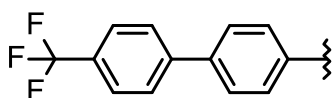
25

La tabla A-35 proporciona 46 compuestos A-35.001 a A-35.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

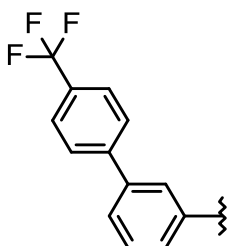
30



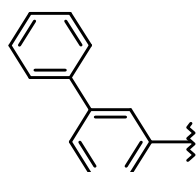
La tabla A-36 proporciona 46 compuestos A-36.001 a A-36.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



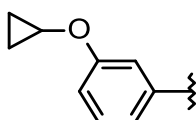
La tabla A-37 proporciona 46 compuestos A-37.001 a A-37.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



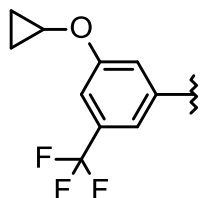
La tabla A-38 proporciona 46 compuestos A-38.001 a A-38.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



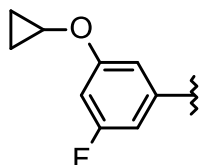
La tabla A-39 proporciona 46 compuestos A-39.001 a A-39.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



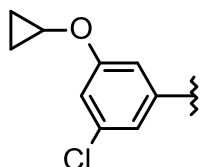
La tabla A-40 proporciona 46 compuestos A-40.001 a A-40.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



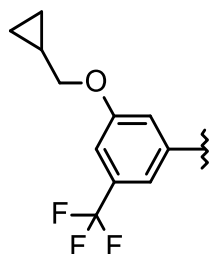
La tabla A-41 proporciona 46 compuestos A-41.001 a A-41.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



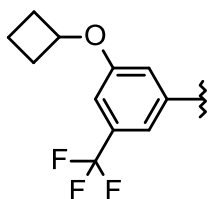
La tabla A-42 proporciona 46 compuestos A-42.001 a A-42.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



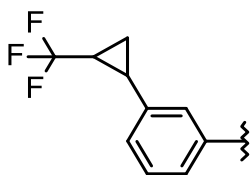
La tabla A-43 proporciona 46 compuestos A-43.001 a A-43.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



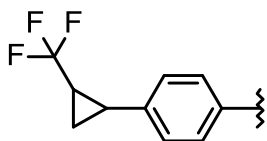
La tabla A-44 proporciona 46 compuestos A-44.001 a A-44.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



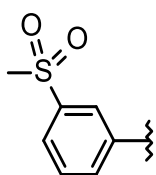
5 La tabla A-45 proporciona 46 compuestos A-45.001 a A-45.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



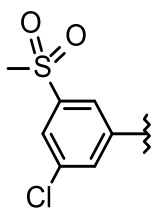
10 La tabla A-46 proporciona 46 compuestos A-46.001 a A-46.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



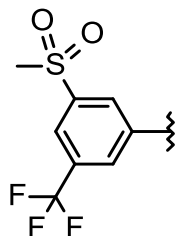
15 La tabla A-47 proporciona 46 compuestos A-47.001 a A-47.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



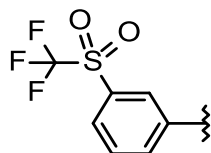
20 La tabla A-48 proporciona 46 compuestos A-48.001 a A-48.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



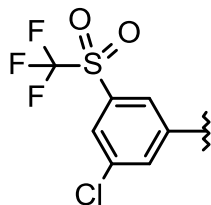
La tabla A-49 proporciona 46 compuestos A-49.001 a A-49.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



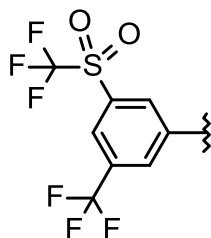
La tabla A-50 proporciona 46 compuestos A-50.001 a A-50.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



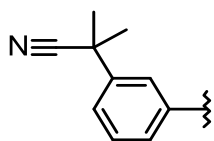
La tabla A-51 proporciona 46 compuestos A-51.001 a A-51.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



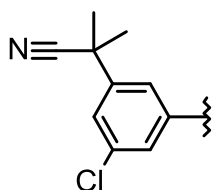
La tabla A-52 proporciona 46 compuestos A-52.001 a A-52.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



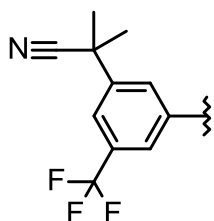
La tabla A-53 proporciona 46 compuestos A-53.001 a A-53.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



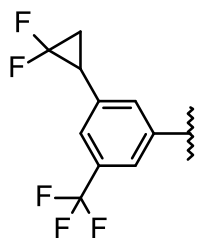
La tabla A-54 proporciona 46 compuestos A-54.001 a A-54.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



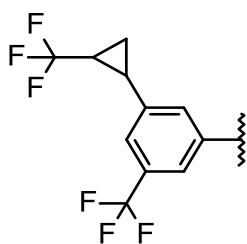
La tabla A-55 proporciona 46 compuestos A-55.001 a A-55.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



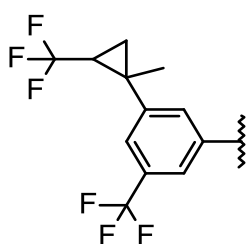
La tabla A-56 proporciona 46 compuestos A-56.001 a A-56.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



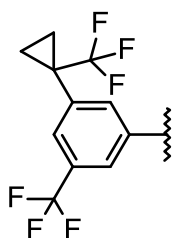
La tabla A-57 proporciona 46 compuestos A-57.001 a A-57.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



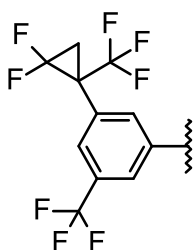
La tabla A-58 proporciona 46 compuestos A-58.001 a A-58.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

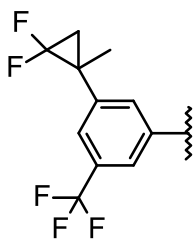


La tabla A-59 proporciona 46 compuestos A-59.001 a A-59.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

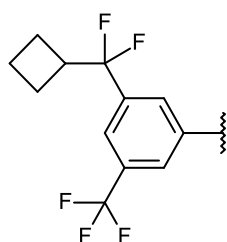


La tabla A-60 proporciona 46 compuestos A-60.001 a A-60.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es

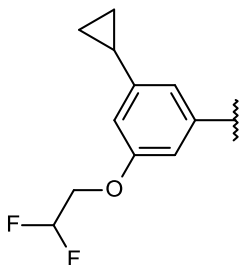




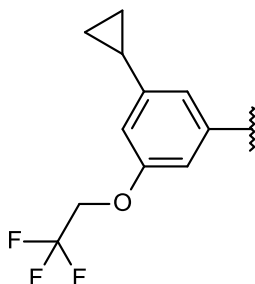
La tabla A-62 proporciona 46 compuestos A-62.001 a A-62.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_0 es



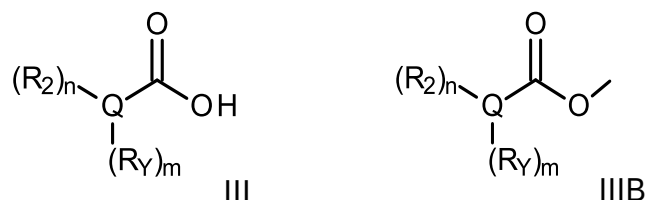
La tabla A-63 proporciona 46 compuestos A-63.001 a A-63.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_0 es



La tabla A-64 proporciona 46 compuestos A-64.001 a A-64.046 de formula IAA en la que R_1 , R_3 , R_4 , A_1 y A_2 son tal como se definen en la tabla X y R_Q es



Determinados compuestos de fórmula III y IIIB son novedosos y pueden prepararse mediante métodos descritos anteriormente.



10 En la que Q, R₂, R_Y, m y n son tal como se definen para la fórmula I. Por consiguiente, se ponen a disposición 64 compuestos de fórmula III y 64 compuestos de fórmula IIIB en los que el Q que contiene el sustituyente R₂ y opcionalmente R_Y corresponde a R_Q, tal como se define en las tablas A-1 a A-64.

15 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son principios activos valiosos desde el punto de vista de la prevención y/o curación en el área del control de plagas, incluso con tasas de aplicación bajas, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por las especies de sangre caliente, peces y plantas. Los principios activos según la invención actúan
20 contra todas o alguna de las etapas del desarrollo de plagas animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida o acaricida de los
25 principios activos de acuerdo con la invención se puede manifestar directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar o bien inmediatamente después o bien solamente después de que haya transcurrido un cierto tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente,
30 por ejemplo, en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión.

Algunos ejemplos de las plagas animales mencionadas anteriormente son:

del orden *Acarina*, por ejemplo,

Acalitus spp, *Aculus* spp, *Acaricalus* spp, *Aceria* spp,
Acarus siro, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp.,
Brevipalpus spp., *Bryobia* spp, *Calipitrimerus* spp.,

5 *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Dermatophagoides*
spp, *Eotetranychus* spp, *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp,
Hyalomma spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus* spp, *Ornithodoros*
spp., *Polyphagotarsonus latus*, *Panonychus* spp.,

Phyllocoptruta oleivora, *Phytonemus* spp,
10 *Polyphagotarsonemus* spp, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus*
spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Steneotarsonemus*
spp, *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

Haematopinus spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp.,
15 *Pemphigus* spp. y *Phylloxera* spp.;

del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

Agriotes spp., *Amphimallon majale*, *Anomala orientalis*,
Anthonomus spp., *Aphodius* spp, *Astylus atromaculatus*,
Ataenius spp, *Atomaria linearis*, *Chaetocnema tibialis*,
20 *Cerotoma* spp, *Conoderus* spp, *Cosmopolites* spp., *Cotinis*
nitida, *Curculio* spp., *Cyclocephala* spp, *Dermestes* spp.,
Diabrotica spp., *Diloboderus abderus*, *Epilachna* spp.,
Eremnus spp., *Heteronychus arator*, *Hypothenemus hampei*,
Lagria villosa, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus*
25 spp., *Liogenys* spp, *Maecolaspis* spp, *Maladera castanea*,
Megascelis spp, *Melighetes aeneus*, *Melolontha* spp.,
Myochrous armatus, *Oryzaephilus* spp., *Otiorhynchus* spp.,
Phyllophaga spp, *Phlyctinus* spp., *Popillia* spp., *Psylliodes*
spp., *Rhyssomatus aubtilis*, *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*,
30 *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Somaticus* spp,
Sphenophorus spp, *Sternechus subsignatus*, *Tenebrio* spp.,
Tribolium spp. y *Trogoderma* spp.;

del orden *Diptera*, por ejemplo,

Aedes spp., Anopheles spp, Antherigona soccata, Bactrocea
oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp, Calliphora
erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex
spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp, Drosophila
5 melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza
tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca
spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp.,
Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit,
Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp, Rivelia
10 quadrifasciata, Scatella spp, Sciara spp., Stomoxys spp.,
Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;
del orden *Hemiptera*, por ejemplo,
Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp, Adelphocoris
lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina,
15 Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis,
Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops
furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp, Euchistus spp.,
Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys,
Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp, Margarodes
20 spp, Murgantia histrionic, Neomegalotomus spp, Nesidiocoris
tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis,
Piesma spp., Piezodorus spp, Rhodnius spp., Sahlbergella
singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp. ,
Thyanta spp , Triatoma spp., Vatica illudens;
25 Acyrthosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera,
Agonoscena targionii, Aleurodicus spp, Aleurocanthus spp,
Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes
brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni,
Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp.,
30 Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp,
Brachycaudus spp, Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp,
Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus
aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana

spectra, *Cryptomyzus* spp, *Cicadulina* spp, *Coccus*
hesperidum, *Dalbulus maidis*, *Dialeurodes* spp, *Diaphorina*
citri, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis* spp, *Empoasca* spp.,
Eriosoma larigerum, *Erythroneura* spp., *Gascardia* spp.,
5 *Glycaspis brimblecombei*, *Hyadaphis pseudobrassicae*,
Hyalopterus spp, *Hyperomyzus pallidus*, *Idioscopus*
clypealis, *Jacobiasca lybica*, *Laodelphax* spp., *Lecanium*
corni, *Lepidosaphes* spp., *Lopaphis erysimi*, *Lyogenys*
maidis, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva* spp, *Metcalfa pruinosa*,
10 *Metopolophium dirhodum*, *Myndus crudus*, *Myzus* spp.,
Neotoxoptera sp, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata* spp.,
Nippolachnus piri Mats, *Odonaspis ruthae*, *Oregma lanigera*
Zehnter, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza cockerelli*,
Parlatoria spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*,
15 *Perkinsiella* spp, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp,
Planococcus spp., *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudococcus* spp.,
Pseudatomoscelis seriatus, *Psylla* spp., *Pulvinaria*
aethiopica, *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Recilia*
dorsalis, *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoideus*
20 spp., *Schizaphis* spp., *Sitobion* spp., *Sogatella furcifera*,
Spissistilus festinus, *Tarophagus Proserpina*, *Toxoptera*
spp, *Trialeurodes* spp, *Tridiscus sporoboli*, *Trionymus* spp,
Trioza erytreae , *Unaspis citri*, *Zygina flammigera*,
Zyginidia scutellaris, ;
25 del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,
Acromyrmex, *Arge* spp, *Atta* spp., *Cephus* spp., *Diprion* spp.,
Diprionidae, *Gilpinia polytoma*, *Hoplocampa* spp., *Lasius*
spp., *Monomorium pharaonis*, *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex*
spp, *Slenopsis invicta*, *Solenopsis* spp. y *Vespa* spp.;
30 del orden *Isoptera*, por ejemplo,
Coptotermes spp, *Cornitermes cumulans*, *Incisitermes* spp,
Macrotermes spp, *Mastotermes* spp, *Microtermes* spp,
Reticulitermes spp.; *Solenopsis geminate*

del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

Acleris spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp.,
Alabama argillaceae, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatalis*,
Archips spp., *Argyresthia* spp, *Argyrotaenia* spp.,

5 *Autographa* spp., *Bucculatrix thurberiella*, *Busseola fusca*,
Cadra cautella, *Carposina nipponensis*, *Chilo* spp.,
Choristoneura spp., *Chrysoteuchia topiaria*, *Clysia*

ambiguella, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Cochylis*
spp., *Coleophora* spp., *Colias lesbia*, *Cosmophila flava*,

10 *Crambus* spp, *Crocidolomia binotalis*, *Cryptophlebia*
leucotreta, *Cydalima perspectalis*, *Cydia* spp., *Diaphania*
perspectalis, *Diatraea* spp., *Diparopsis castanea*, *Earias*
spp., *Eldana saccharina*, *Ephestia* spp., *Epinotia* spp,
Estigmene acrea, *Etiella zinckinella*, *Eucosma* spp.,

15 *Eupoecilia ambiguella*, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia*
jaculiferia, *Grapholita* spp., *Hedya nubiferana*, *Heliothis*
spp., *Hellula undalis*, *Herpetogramma* spp, *Hyphantria cunea*,
Keiferia lycopersicella, *Lasmopalpus lignosellus*,

Leucoptera scitella, *Lithocollethis* spp., *Lobesia botrana*,
20 *Loxostege bifidalis*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp.,

Malacosoma spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*,
Mythimna spp, *Noctua* spp, *Operophtera* spp., *Orniodes*
indica, *Ostrinia nubilalis*, *Pammene* spp., *Pandemis* spp.,

Panolis flammea, *Papaipema nebris*, *Pectinophora gossypiella*,
25 *Perileucoptera coffeella*, *Pseudaletia unipuncta*,

Phthorimaea operculella, *Pieris rapae*, *Pieris* spp.,

Plutella xylostella, *Prays* spp., *Pseudoplusia* spp,

Rachiplusia nu, *Richia albicosta*, *Scirpophaga* spp., *Sesamia*
spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Sylepta derogate*,

30 *Synanthedon* spp., *Thaumetopoea* spp., *Tortrix* spp.,

Trichoplusia ni, *Tuta absoluta*, y *Yponomeuta* spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

Damalinea spp. y *Trichodectes* spp.;

del orden *Orthoptera*, por ejemplo,
Blatta spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea*
maderae, *Locusta* spp., *Neocurtilla hexadactyla*, *Periplaneta*
spp. , *Scapteriscus* spp, y *Schistocerca* spp.;

5 del orden *Psocoptera*, por ejemplo,
Liposcelis spp.;

del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,
Ceratophyllus spp., *Ctenocephalides* spp. y *Xenopsylla*
cheopis;

10 del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,
Calliothrips phaseoli, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp,
Hercinothrips spp., *Parthenothrips* spp, *Scirtothrips*
aurantii, *Sericothrips variabilis*, *Taeniothrips* spp.,
Thrips spp;

15 del orden *Thysanura*, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.

Los principios activos de acuerdo con la invención se
pueden emplear para controlar, es decir, contener o
destruir, plagas del tipo mencionado anteriormente que se
manifiestan particularmente en plantas, especialmente en
20 plantas útiles y ornamentales en agricultura, en
horticultura y en bosques, o en órganos, tales como frutos,
flores, follaje, tallos, tubérculos o raíces de dichas
plantas y, en algunos casos, incluso los órganos de las
plantas que se forman posteriormente se mantienen
25 protegidos contra estas plagas.

Los cultivos diana adecuados son, en particular,
cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz,
maíz o sorgo; remolacha tal como remolacha azucarera o
forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta con
30 hueso o bayas, tal como manzanas, peras, ciruelas,
duraznos, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo,
frutillas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos tales
como porotos, lentejas, arvejas o soja; cultivos oleosos

tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o manís; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, toronjas o mandarinas; verduras tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas o pimientos morrones; lauráceas tales como palta, canela o alcanfor; y también tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia de las plantagináceas y plantas productoras de látex.

Las composiciones y/o los métodos de la presente invención también se pueden utilizar en cualquier cultivo ornamental y/o vegetal, que incluye flores, arbustos, árboles latifolios y perennifolios.

Por ejemplo la invención puede usarse en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capsensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (por ejemplo *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tuberosa*), *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheanthus* spp., *Eustoma grandiflorum*, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp., *Geranium gnaphalium*, *Gerbera* spp., *Gomphrena globosa*, *Heliotropium* spp., *Helianthus* spp., *Hibiscus* spp., *Hortensia* spp., *Hydrangea* spp., *Hypoestes phyllostachya*, *Impatiens* spp. (*I. Walleriana*), *Iresines* spp., *Kalanchoe* spp., *Lantana camara*, *Lavatera trimestris*, *Leonotis leonurus*, *Lilium* spp., *Mesembryanthemum* spp., *Mimulus* spp.,

Monarda spp., *Nemesia* spp., *Tagetes* spp., *Dianthus* spp. (clavel), *Canna* spp., *Oxalis* spp., *Bellis* spp., *Pelargonium* spp. (*P. peltatum*, *P. Zonale*), *Viola* spp. (pensamiento), *Petunia* spp., *Phlox* spp., *Plecthranthus* spp., *Poinsettia* spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P. tricuspidata*), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron* spp., *Rosa* spp. (rose), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp., *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*, *Sedum* spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp., *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. y otras plantas de parterre.

Por ejemplo la invención puede usarse en cualquiera de las siguientes especies vegetales: *Allium* spp. (*A. sativum*, *A. cepa*, *A. oschaninii*, *A. Porrum*, *A. ascalonicum*, *A. fistulosum*), *Anthriscus cerefolium*, *Apium graveolus*, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica* spp. (*B. Oleracea*, *B. Pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum annuum*, *Cicer arietinum*, *Cichorium endivia*, *Cichorium* spp. (*C. intybus*, *C. endivia*), *Citrillus lanatus*, *Cucumis* spp. (*C. sativus*, *C. melo*), *Cucurbita* spp. (*C. pepo*, *C. maxima*), *Cyanara* spp. (*C. scolymus*, *C. cardunculus*), *Daucus carota*, *Foeniculum vulgare*, *Hypericum* spp., *Lactuca sativa*, *Lycopersicon* spp. (*L. esculentum*, *L. lycopersicum*), *Mentha* spp., *Ocimum basilicum*, *Petroselinum crispum*, *Phaseolus* spp. (*P. vulgaris*, *P. coccineus*), *Pisum sativum*, *Raphanus sativus*, *Rheum rhaponticum*, *Rosemarinus* spp., *Salvia* spp., *Scorzonera hispanica*, *Solanum melongena*, *Spinacea oleracea*, *Valerianella* spp. (*V. locusta*, *V. eriocarpa*) y *Vicia faba*.

Las especies ornamentales preferidas incluyen la violeta africana, *Begonia*, *Dahlia*, *Gerbera*, *Hydrangea*, *Verbena*, *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*, *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*, *Chrysanthemum*,

Ranunculus, Fuchsia, Salvia, Hortensia, romero, salvia, hierba de San Juan, menta, pimiento dulce, tomate y pepino.

Los principios activos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar *Aphis craccivora*,
5 *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*,
Plutella xylostella y *Spodoptera littoralis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, arroz y soja. Los principios activos de acuerdo con la invención además son especialmente adecuados para controlar Mamestra
10 (preferiblemente en hortalizas), *Cydia pomonella* (preferiblemente en manzanas), *Empoasca* (preferiblemente en hortalizas, viñas), *Leptinotarsa* (preferiblemente en papas) y *Chilo suppressalis* (preferiblemente en arroz).

Los principios activos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar *Aphis craccivora*,
15 *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* y *Spodoptera littoralis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, arroz y soja. Los principios activos de acuerdo con la invención además son especialmente adecuados para controlar Mamestra
20 (preferiblemente en hortalizas), *Cydia pomonella* (preferiblemente en manzanas), *Empoasca* (preferiblemente en hortalizas, viñas), *Leptinotarsa* (preferiblemente en papas) y *Chilo suppressalis* (preferiblemente en arroz).

25 En un aspecto adicional, la invención también se puede referir a un método de control del daño a las plantas y partes de estas por nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendoparasitarios y ectoparasitarios), especialmente nematodos parasitarios de
30 plantas tales como nematodos de los nudos de raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera*

rostochiensis y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nematodos de agallas de semillas, especies de *Anguina*; nematodos del tallo y foliares, especies de *Aphelenchoides*; nematodos de picadura, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos de anillo, especies de *Criconema*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconema*; nematodos de tallo y bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de punzón, especies de *Dolichodorus*; nematodos de espiral, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de vaina y envolventes, especies de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especies de *Hoploaimus*; nematodos falsos de los nudos de raíz, especies de *Nacobbus*; nematodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos alfiler, especies de *Pratylenchus*; nematodos de lesiones, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nematodos excavadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies de *Rotylenchus*; especies de *Scutellonema*; nematodos de raíz corta y gruesa, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrichodorus*; nematodos que causan atrofia, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos daga, especies de

Xiphinema; y otras especies de nematodos parasitarios de plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

5 Los compuestos de la invención también pueden tener actividad contra los moluscos. Algunos ejemplos incluyen, por ejemplo, Ampullariidae; Arion (A. ater, A. circumscriptus, A. hortensis, A. rufus); Bradybaenidae (Bradybaena fruticum); Cepaea (C. hortensis, C. Nemoralis);
10 ochlodina; Deroceras (D. agrestis, D. empiricorum, D. laeve, D. reticulatum); Discus (D. rotundatus); Euomphalia; Galba (G. trunculata); Helicelia (H. Itala, H. obvia); Helicidae Helicigona arbustorum); Helicodiscus; Helix (H. aperta); Limax (L. cinereoniger, L. flavus, L. marginatus,
15 L. maximus, L. tenellus); Lymnaea; Milax (M. gagates, M. marginatus, M. sowerbyi); OPEAS; Pomacea (P. canaticulata); Vallonia y Zanitoides.

Debe entenderse que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas
20 mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género Bacillus.

25 Toxinas que pueden ser expresadas por plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de Bacillus cereus o Bacillus popilliae; o proteínas insecticidas de Bacillus thuringiensis, tales como δ -endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2,
30 Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, Photorhabdus spp. o Xenorhabdus

spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas del escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa y otras neurotoxinas específicas para insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas vegetales, tales como lectinas de guisante, lectinas de cebada o lectinas de campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, cistatina, papaína; proteínas inactivantes de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroido-UDP-glicosil-transferasa, oxidasas de colesterol, inhibidores de ecdisona, HMG-CoA-reductasa, bloqueadores del canal de iones, tales como bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de la hormona diurética, estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención, por δ -endotoxinas, por ejemplo Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, se han de entender expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de esas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan

secuencias de reconocimiento de proteasas artificiales en la toxina, como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (remítase al documento WO 03/018810).

Se describen ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas en, por ejemplo, los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procedimientos para la preparación de plantas transgénicas de este tipo son generalmente conocidos por la persona experta en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas. Existe constancia de ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación, por ejemplo, en los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas imparte a las plantas tolerancia a insectos dañinos. Este tipo de insectos puede presentarse en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero se encuentran de manera especialmente común en los escarabajos (Coleoptera), insectos de dos alas (Diptera) y polillas (Lepidoptera).

Existe constancia de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas se pueden adquirir de proveedores comerciales. Son ejemplos de estas plantas: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima

fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr la tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del barrenador de maíz (CB) Bt11) y Protecta®.

Ejemplos adicionales de cultivos transgénicos de este tipo son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* genéticamente modificado, que se ha vuelto resistente al ataque por parte del barrenador de maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* genéticamente modificado, que se ha vuelto resistente al ataque por parte del barrenador de maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3. **Maíz MIR₆04** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de

registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha vuelto resistente a insectos mediante expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada por inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-G-proteasa. La preparación de estas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a ciertos insectos coleópteros.

5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz genéticamente modificado para la expresión de la proteína Cry1F para lograr resistencia a determinados insectos Lepidoptera y de la proteína PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato amonio.

7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbrido cultivadas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 × MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium* sp., la cual confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a ciertos lepidópteros, incluido el barrenador del maíz europeo. Cultivos transgénicos de plantas resistentes a insectos se describen también en BATS (Zentrum für Biosicherheit und

Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058
Basilea, Suiza) Informe 2003, (<http://bats.ch>).

El término "cultivos" se ha de entender que incluye
también plantas de cultivo que han sido transformadas
5 mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de modo que
sean capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que
tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las
denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis"
(PRPs, véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225). Existe
10 constancia de ejemplos de estas sustancias antipatógenas y
de plantas transgénicas capaces de sintetizar sustancias
antipatógenas de este tipo, por ejemplo, en los documentos
EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los métodos
de producción de dichas plantas transgénicas son en general
15 conocidos para los expertos en la materia y se describen,
por ejemplo, en las publicaciones mencionadas
anteriormente.

Los cultivos se pueden modificar también para la
resistencia potenciada a patógenos de hongos (por ejemplo,
20 Fusarium, Anthracnose o Phytophthora), bacterias (por
ejemplo, Pseudomonas) o virus (por ejemplo, virus del
enrollamiento de la hoja de patata, virus del bronceado del
tomate, virus del mosaico del pepino).

Los cultivos también incluyen aquellos que presentan
25 una resistencia mejorada frente a nematodos tales como el
nematodo quístico de la soja.

Los cultivos que son tolerantes al estrés abiótico
incluyen aquellos que tienen tolerancia mejorada a la
sequía, alto contenido de sal, alta temperatura, frío,
30 helada o radiación de luz, por ejemplo, a través de la
expresión de NF-YB u otras proteínas conocidas en la
técnica.

Las sustancias antipatógenas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo, las toxinas víricas KP1, KP4 o KP6; estilbeno sintasas; bibencilo sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP; remítase, por ejemplo, al documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (remítase, por ejemplo, al documento WO 95/33818) o factores proteicos o polipeptídicos que participan en la defensa de la planta contra patógenos (denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", tal como se describe en el documento WO 03/000906).

Otras áreas de uso de las composiciones de acuerdo con la invención son la protección de mercancías almacenadas y almacenes y la protección de materias primas, tales como madera, textiles, revestimientos de suelos o edificios, y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de seres humanos, animales domésticos y ganado productivo contra plagas del tipo mencionado.

La presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto para su uso en terapia. La presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto, para su uso en el control de parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además un compuesto del primer aspecto, para su uso en el control de ectoparásitos sobre un animal. La presente invención proporciona además un compuesto del primer aspecto, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto, para la fabricación de un medicamento para controlar parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto del primer aspecto, para la fabricación de un medicamento para controlar ectoparásitos en un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto del primer aspecto, para la fabricación de un medicamento para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto, en el control de parásitos en o sobre un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto del primer aspecto , en el control de ectoparásitos en o sobre un animal.

El término "controlar" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal se refiere a reducir el número de plagas o parásitos, eliminar plagas o parásitos y/o prevenir la infestación de plagas o parásitos adicionales.

El término "tratar" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal se refiere a restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión o la gravedad de una enfermedad o síntoma existente.

El término "prevenir" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal se refiere a la evitación del desarrollo de un síntoma o enfermedad en el animal.

El término "animal" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal puede referirse a un mamífero y a un no mamífero, tal como ave o pez. En el caso de un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja y animales de compañía. Los animales de

granja incluyen, pero no se limitan a, ganado, camélidos, cerdos, ovejas, cabras y caballos. Los animales de compañía incluyen, pero no se limitan a, perros, gatos y conejos.

Un "parásito" es una plaga que vive en o sobre el animal huésped y se beneficia de los nutrientes que se derivan a costa del animal huésped. Un "endoparásito" es un parásito que vive en el animal huésped. Un "ectoparásito" es un parásito que vive en el animal huésped. Los ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, ácaros, insectos y crustáceos (por ejemplo piojos de mar). La subclase Acari (o Acarina) comprende garrapatas y ácaros. Las garrapatas incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Rhipicaphalus*, por ejemplo, *Rhipicaphalus (Boophilus) microplus* y *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomrna*; *Dermacentor*; *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicentor*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius*; y *Ornithodoros*. Los ácaros incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Chorioptes*, por ejemplo *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, por ejemplo *Psoroptes ovis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; por ejemplo *Dermanyssus gallinae*; *Ortnithonyssus*; *Demodex*, por ejemplo *Demodex canis*; *Sarcoptes*, por ejemplo *Sarcoptes scabiei*; y *Psorergates*. Los insectos incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes órdenes: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidoptera, Coleoptera y Homoptera. Los miembros del orden Siphonaptera incluyen, pero no se limitan a, *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephatides canis*. Los miembros del orden Diptera incluyen, pero no se limitan a, *Musca spp.*; éstridos, por ejemplo *Gasterophilus intestinalis* y *Oestrus ovis*; moscas morderas; moscas de los caballos, por ejemplo *Haematopota spp.* y *Tabanus spp.*; *haematobia*, por ejemplo *haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; mosquitas; y mosquitos. Los miembros de la clase

Phthiraptera incluyen, pero no se limitan a, piojos chupadores de sangre y piojos masticadores, por ejemplo *Bovicola Ovis* y *Bovicola Bovis*.

El término "cantidad eficaz" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal del mismo, que, tras una administración de dosis individual o múltiple al animal, proporciona el efecto deseado en o sobre el animal. La cantidad eficaz puede determinarla fácilmente el médico encargado, tal como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz el médico encargado determina varios factores, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie del mamífero; su tamaño, edad y salud general; el parásito que va a controlarse y el grado de infestación; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del individuo; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Los compuestos de la invención pueden administrarse al animal mediante cualquier vía que tenga el efecto deseado incluyendo, pero sin limitarse a por vía tópica, oral, parenteral' y subcutánea. Se prefiere la administración tópica. Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, por ejemplo, disoluciones, emulsiones y suspensiones y pueden tomar la forma de una formulación para verter, de aplicación puntual, de pulverización, de túnel de pulverización o de inmersión. Como alternativa,

los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de un collar o etiqueta para la oreja.

Las formas de sal de los compuestos de la invención incluyen tanto sales farmacéuticamente aceptables como sales veterinariamente aceptables, que pueden ser diferentes de sales agroquímicamente aceptables. Se conocen bien en la técnica sales farmacéutica y veterinariamente aceptables y la metodología común para prepararlas. Véanse, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", International Journal of Pharmaceutics, 33: 201 -217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977). Un experto en la técnica de síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente en y pueden aislarse como una sal, tal como una sal de clorhidrato, usando técnicas y condiciones bien conocidas por un experto habitual en la técnica. Además, un experto en la técnica de síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente en y pueden aislarse como la base libre correspondiente a partir de la sal correspondiente.

La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros portadores de enfermedades; véase también http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/). En una realización, el método para controlar plagas comprende aplicar las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, por parte del método de la

invención se contempla una aplicación IRS (pulverización residual en interiores) de una superficie, tal como una superficie de pared, techo o piso. En otra realización se contempla aplicar composiciones de este tipo a un sustrato tal como un género no tejido o un material tejido en forma de (o que se puede utilizar en la fabricación de) mallas, vestimenta, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

En una realización, el método para controlar tales plagas comprende aplicar una cantidad eficaz como plaguicida de las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o sustrato, con el fin de proporcionar una actividad plaguicida residual eficaz en la superficie o sustrato. Una aplicación de este tipo se puede hacer mediante cepillado, rodamiento, pulverización, dispersión o inmersión de la composición plaguicida de la invención. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención para proporcionar actividad plaguicida residual eficaz a la superficie. En otra realización se contempla aplicar composiciones de este tipo para el control residual de plagas sobre un sustrato tal como un material textil en forma de (o que se puede utilizar en la fabricación de) mallas, vestimenta, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

Los sustratos, incluidos los materiales textiles, tejidos o mallas, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana, o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrilo o similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento textil son conocidos, p. ej., documentos WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO

2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO 2005113886 o WO 2007/090739.

Otras áreas de uso de las composiciones de acuerdo con la invención son el campo de la inyección/tratamiento de troncos de árboles para todos los árboles ornamentales, así como todo tipo de árboles de frutos secos y frutales.

En el campo de la inyección/tratamiento de troncos de árboles, los compuestos según la presente invención son especialmente adecuados contra los insectos barrenadores de madera del orden *Lepidoptera*, tal como se menciona anteriormente, y del orden *Coleoptera*, especialmente contra los barrenadores de madera que figuran en las siguientes tablas A y B:

Tabla A. Ejemplos de barrenadores de madera exóticos de importancia económica.

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Bupréstidos	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambícidos	<i>Anoplua glabripennis</i>	Maderas duras
Escolitinos	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

Tabla B. Ejemplos de barrenadores de madera naturales de importancia económica.

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Bupréstidos	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
	<i>Agrilus politus</i>	Sauce, Arce
	<i>Agrilus sayi</i>	Baya, Helecho dulce
	<i>Agrilus</i>	Manzana, Pera,

5

10

15

20

25

30

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
		Arce
Escolitinos	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicómoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cerezo silvestre, Haya, Peral
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidambar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Melocotonero, Pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Durazno, Cerezo, Ciruelo, Cerezo Negro, Olmo, Moral, Fresno de montaña
	<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
Sésidos	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
5	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Durazno, Ciruelo, Nectarino, Cerezo, Damasco, Almendro, Cerezo negro
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Durazno, Ciruelo, Cerezo, Haya, Cerezo negro
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Nyssa
	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cerezo negro, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzano, Níspero japonés, <i>Physocarpus</i> , <i>Myrica</i>
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Uva

La presente invención también se puede utilizar para controlar cualesquiera plagas de insectos que puedan estar presentes en el pasto, que incluyen, por ejemplo, escarabajos, orugas, hormigas de fuego, perlas de tierra, miípedos, cochinillas de la humedad, ácaros, grillos topo, cochinillas, gorgojos, garrapatas, cercopoideos, chinches meridionales y larvas blancas. La presente invención se puede utilizar para controlar plagas de insectos en diversas etapas de su ciclo vital, incluidos los huevos, larvas, ninfas y adultos.

En particular, la presente invención se puede usar para controlar plagas de insectos que se alimentan de las raíces del césped, incluidas larvas blancas (tales como *Cyclocephala* spp. (por ejemplo, escarabajo enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus* spp. (por ejemplo, escarabajo europeo, *R. majalis*), *Cotinus* spp. (por ejemplo, escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia* spp. (por ejemplo, escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga* spp. (por ejemplo, escarabajo de mayo/junio), *Ataenius* spp. (por ejemplo, ataenius de césped negro, *A. spretulus*), *Maladera* spp. (por ejemplo, escarabajo de jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus* spp.), perlas de tierra (*Margarodes* spp.), grillos topo (leonado, del sur, y de vuelo corto; *Scapteriscus* spp., *Gryllotalpa africana*) y larvas de títula (mosca grulla europea, *Tipula* spp.).

La presente invención también se puede utilizar para controlar plagas de insectos del pasto que se alojan en la paja, que incluyen gardamas (como el cogollero del maíz *Spodoptera frugiperda*, y el cogollero común *Pseudaletia unipuncta*), gusanos cortadores, gorgojos (*Sphenophorus* spp., como *S. venatus verstitus* y *S. parvulus*) y polillas del césped (como *Crambus* spp. y la polilla del césped tropical, *Herpetogramma phaeopteralis*).

La presente invención también se puede utilizar para controlar plagas de insectos del pasto que viven por encima del nivel del suelo y que se alimentan de las hojas del pasto, incluidas las chinches (tales como las chinches meridionales, *Blissus insularis*), ácaro de la grama común (*Eriophyes cynodontiensis*), gorgojos del pasto de rodas (*Antonina graminis*), cercopoideos de dos líneas (*Prospapia bicincta*), saltarillas, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y pulgones verdes.

La presente invención también se puede utilizar para controlar otras plagas del pasto, tales como las hormigas rojas de fuego no endémicas (*Solenopsis invicta*) que crean túmulos de hormigas en el pasto.

5 En el sector de la higiene, las composiciones de acuerdo con la invención son activas contra ectoparásitos tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros de cosechas, moscas (masticadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos
10 de pelo, piojos de aves y pulgas.

Algunos ejemplos de dichos parásitos son:

Del orden de los anopluros: *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp. y *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp..

Del orden de los malófagos: *Trimenopon* spp., *Menopon* spp.,
15 *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp.,
Lepikentron spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y
Felicola spp..

Del orden de los dípteros y los subórdenes de los nematóceros y braquíceros, por ejemplo, *Aedes* spp.,
20 *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp.,
Phlebotomus spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp.,
Hybomitra spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp.,
Haematopota spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp.,
Hydrotaea spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp.,
25 *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp.,
Lucilia spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp.,
Oestrus spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp.,
Hippobosca spp., *Lipoptena* spp. y *Melophagus* spp..

Del orden *Siphonaptera*, por ejemplo, *Pulex* spp.,
30 *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp..

Del orden *Heteroptera*, por ejemplo *Cimex* spp.,
Triatoma spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp..

Del orden Blattarida, por ejemplo *Blatta orientalis*,
Periplaneta americana, *Blattellagermanica* y *Supella* spp..

De la subclase *Acaria* (acáridos) y de los órdenes *Meta-* y
Mesostigmata, por ejemplo, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp.,
5 *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Boophilus* spp.,
Dermacentor spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp.,
Rhipicephalus spp., *Dermanyssus* spp., *Raillietia* spp.,
Pneumonyssus spp., *Sternostoma* spp. y *Varroa* spp..

De los órdenes de los actinédidos (*Prostigmata*) y los

10 acarídidos (*Astigmata*), por ejemplo, *Acarapis* spp.,
Cheyletiella spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp.,
Psorergates spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp.,
Listrophorus spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp.,

15 *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp.,
Psoroptes spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes*
spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp. y
Laminosioptes spp..

Las composiciones de acuerdo con la invención también
son adecuadas para la protección contra la infestación de
20 insectos en el caso de materiales tales como madera,
textiles, plásticos, adhesivos, pegamentos, pinturas, papel
y cartón, cuero, revestimientos de suelos y edificios.

Las composiciones de acuerdo con la invención se
pueden utilizar, por ejemplo, contra las siguientes plagas:
25 escarabajos tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus*
pilosus, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*,
Ptilinuspecticornis, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*,
Priobium carpini, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus*
planicollis, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon*
30 *aequale*, *Minthesrugicollis*, *Xyleborus* spec., *Tryptodendron*
spec., *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*,
Heterobostrychus brunneus, *Sinoxylon* spec. y *Dinoderus*
minutus, y también himenópteros tales como *Sirex juvencus*,

Urocetus gigas, Urocetus gigas taignus y Urocetus augur, y
termitas tales como Kaloterms flavicollis, Cryptoterms
brevis, Heteroterms indicola, Reticuliterms flavipes,
Reticuliterms santonensis, Reticuliterms lucifugus,
5 Mastoterms darwiniensis, Zootermopsis nevadensis y
Coptoterms formosanus, y pececillos de plata tales como
Lepisma saccharina. Los compuestos de fórmulas (I) y (I'a),
o sales de los mismos, son especialmente adecuados para
controlar una o más plagas seleccionadas de la familia:
10 Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae,
Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae,
Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae y Heteroderidae. En
una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX
(en donde TX significa "un compuesto seleccionado de los
15 compuestos definidos en las tablas A-1 a A-64 y la tabla
P") controla una o más de las plagas seleccionadas de la
familia: Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae,
Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae,
Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae y Heteroderidae.

20 Los compuestos de fórmulas (I), y (I'a), o sales de
los mismos, son especialmente adecuados para controlar una
o más de las plagas seleccionadas del género: *Spodoptera*
spp, *Plutella spp*, *Frankliniella spp*, *Thrips spp*,
Euschistus spp, *Cydia spp*, *Nilaparvata spp*, *Myzus spp*,
25 *Aphis spp*, *Diabrotica spp*, *Rhopalosiphum spp*, *Pseudoplusia*
spp y *Chilo spp*. . En una realización preferida de cada
aspecto, un compuesto TX (en donde TX significa "un
compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las
tablas A-1 a A-64 y la tabla P") controla una o más de las
30 plagas seleccionadas del género: *Spodoptera spp*, *Plutella*
spp, *Frankliniella spp*, *Thrips spp*, *Euschistus spp*, *Cydia*
spp, *Nilaparvata spp*, *Myzus spp*, *Aphis spp*, *Diabrotica spp*,
Rhopalosiphum spp, *Pseudoplusia spp* y *Chilo spp*.

Los compuestos de fórmulas (I), y (I'a), o sales de los mismos, son especialmente adecuados para controlar uno o más de *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum padi* y *Chilo suppressalis*.

En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (en donde TX significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las tablas A-1 a A-64 y la tabla P") controla uno o más de *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum Padi* y *Chilo Suppressalis*, tal como *Spodoptera littoralis* + TX, *Plutella xylostella* + TX; *Frankliniella occidentalis* + TX, *Thrips tabaci* + TX, *Euschistus heros* + TX, *Cydia pomonella* + TX, *Nilaparvata lugens* + TX, *Myzus persicae* + TX, *Chrysodeixis includens* + TX, *Aphis craccivora* + TX, *Diabrotica balteata* + TX, *Rhopalosiphum Padi* + TX, y *Chilo suppressalis* + TX.

En una realización, de cada aspecto, un compuesto de las tablas A-1 a A-64 y la tabla P es adecuado para controlar *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum Padi* y *Chilo Suppressalis* en cultivos de algodón, verduras, maíz, cereal, arroz y soja.

En una realización, un compuesto de las tablas A-1 a A-64 y la tabla P es adecuado para controlar Mamestra (preferiblemente en verduras), *Cydia pomonella*

(preferiblemente en manzanas), Empoasca (preferiblemente en verduras, vides), Leptinotarsa (preferiblemente en patabals) y Chilo suppressalis (preferiblemente en arroz).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar varios beneficios que incluyen, entre otros, unos niveles favorables de actividad biológica para proteger las plantas contra insectos o unas propiedades idóneas para su uso como principios activos agroquímicos (por ejemplo, una actividad biológica mayor, un espectro de actividad favorable, un perfil de seguridad más amplio (contra organismos no diana y por encima y por debajo del suelo (tales como peces, aves y abejas), unas propiedades fisicoquímicas mejoradas o una mayor biodegradabilidad). En particular, ha resultado sorprendente descubrir que ciertos compuestos de fórmula I pueden mostrar un perfil de seguridad ventajoso respecto a artrópodos que no son la diana, en particular polinizadores tales como abejas de la miel, abejas solitarias y abejorros. Más especialmente, *Apis mellifera*.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse como agentes pesticidas en forma no modificada, pero en general se formulan en composiciones de varias formas utilizando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden presentarse en varias formas físicas, p. ej., en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, microgránulos efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspensiones en aceite, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un

disolvente orgánico miscible en agua como portador), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, p. ej., descritas en el Manual sobre Desarrollo y Uso de las especificaciones de la FAO y la OMS para Pesticidas, Naciones Unidas, primera edición, segunda revisión (2010). Tales formulaciones pueden utilizarse directamente o diluirse antes de su uso. Las diluciones se pueden preparar, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

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

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite que los principios activos sean liberados al entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro comprendido entre 0.1 y 500 micras. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95% en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una disolución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, gomas naturales o

sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros que conoce el experto en la técnica. Alternativamente, se pueden formar microcápsulas muy finas en las que el ingrediente activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas no están encapsuladas.

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

de mesitilo, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol, ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico de propilenglicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona y similares.

Algunos portadores sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla de tipo pirofilita, sílice, arcilla de tipo atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, vainas de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina y sustancias similares.

Pueden utilizarse convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un portador antes de ser utilizadas. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas, y pueden utilizarse como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de sulfatos de alquilo

tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquilenol, tales como etoxilato de nonilfenol; productos de adición de alcohol/óxido de alquilenol, tales como etoxilato de alcohol tridecílico; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de monofosfato y dialquilfosfato; y también sustancias adicionales descritas, p. ej., en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).

Los adyuvantes adicionales que pueden utilizarse en formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, agentes auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y tampones neutralizantes o que modifican el pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de la captación, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen animal

o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10%, en función de la mezcla que se va a aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización en la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C_8 - C_{22} , especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C_{12} - C_{18} , por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos de los derivados oleosos se describen en Compendium of Herbicide Adjuvants, 10^a edición, Southern Illinois University, 2010.

Las composiciones de la invención comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque productos comerciales se pueden formular preferiblemente como concentrados, el usuario final empleará normalmente formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza de la tierra, el método

de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que ha de controlarse, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo objetivo. Como directrices generales, los compuestos se pueden aplicar a una tasa de 1 a 2000 l/ha, especialmente de 10 a 1000 l/ha.

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

Concentrados emulsionables:

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

Polvos:

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

Concentrados en suspensión:

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

Polvos humectables:

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

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

Gránulos:

principio activo: de un 0.1 a un 30%, preferentemente
de un 0.1 a un 15%

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

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención
adicionalmente pero sin limitarla.

<u>Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
principios activos	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
éter fenólico del polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2 %	-
ácido silícico muy dispersado	5 %	10 %	10 %
caolín	62 %	27 %	-

La combinación se mezcla vigorosamente con los
adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino
adecuado para obtener polvos humectables que se pueden
diluir con agua para obtener suspensiones de la
concentración deseada.

<u>Polvos para el tratamiento de semillas en seco</u>	a)	b)	c)
principios activos	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico muy dispersado	5 %	5 %	-
caolín	65 %	40 %	-
Talco	-		20 %

La combinación se mezcla vigorosamente con los adyuvantes y la mezcla se muele a fondo en un molino adecuado, proporcionando polvos que se pueden utilizar directamente para el tratamientos de las semillas.

5	<u>Concentrado emulsionable</u>	
	principios activos	10 %
	éter octilfenólico de polietilenglicol (4-5 moles de óxido de etileno)	3 %
	dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
10	poliglicoléter de aceite de ricino (35 moles de óxido de etileno)	4 %
	Ciclohexanona	30 %
	mezcla de xilenos	50 %

15 Pueden obtenerse emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden usarse en la protección de plantas, a partir de este concentrado mediante dilución con agua.

	<u>Polvos finos</u>	a)	b)	c)
	Principios activos	5 %	6 %	4 %
	Talco	95 %	-	-
20	Caolín	-	94 %	-
	carga mineral	-	-	96 %

25 Se obtienen polvos finos listos para usar mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden utilizar en recubrimientos en seco para semillas.

	<u>Gránulos extrusores</u>	
	Principios activos	15 %
	lignosulfonato de sodio	2 %
30	carboximetilcelulosa	1 %
	Caolín	82 %

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

<u>Gránulos recubiertos</u>	
Principios activos	8 %
polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

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

Concentrado en suspensión

principios activos	40 %
propilenglicol	10 %
nonilfenol éter de polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
Lignosulfonato de sodio	10 %
carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	1 %
Agua	32 %

Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, dando un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar y proteger tanto plantas vivas como material de propagación vegetal contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principios activos	40 %
--------------------	------

	propilenglicol	5 %
	Copolímero de butanol OP/OE	2 %
	triestirenofenol con 10-20 moles de OE	2 %
5	1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0.5 %
	pigmento monoazo sal de calcio	5 %
	Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0.2 %
10	Agua	45.3 %

Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, dando un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Utilizando tales diluciones, se pueden tratar y proteger tanto plantas vivas como material de propagación vegetal contra la infestación por parte de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polifenilisocianato de polimetileno (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una mezcla de 1.2 partes de poli(alcohol vinílico), 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua hasta que se consiga el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización. Se estabiliza la suspensión de cápsulas obtenida añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de la suspensión de cápsulas contiene 28% de los principios activos. El diámetro medio de cápsula es de 8-15 micrómetros. Se aplica

la formulación resultante a semillas como una suspensión acuosa en un aparato adecuado para dicho fin.

Los tipos de formulación incluyen un concentrado de emulsión (EC), un concentrado de suspensión (SC), una suspo-emulsión (SE), una suspensión de cápsulas (CS), un gránulo dispersable en agua (WG), un gránulo emulsionable (EG), una emulsión, agua en aceite (EO), una emulsión, aceite en agua (EW), una microemulsión (ME), una dispersión de aceite (OD), un aceite miscible fluido (OF), un líquido miscible en aceite (OL), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultra bajo (SU), un líquido de volumen ultra bajo (UL), un concentrado técnico (TK), un concentrado dispersable (DC), un polvo humectable (WP), un gránulo soluble (SG) o cualquier formulación técnicamente factible en combinación con adyuvantes agrícola-mente aceptables.

Ejemplos Preparatorios:

"Pf" significa punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las medidas de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Brucker de 400 MHz, los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con respecto a un patrón de TMS. Los espectros se midieron en disolventes deuterados tal y como se indica. Para caracterizar los compuestos, se utilizó uno de los métodos de CL-EM mencionados a continuación. Los valores de CL-EM característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención ("tR", registrado en minutos) y el ion molecular medido ($\text{M}+\text{H}^+$).

Métodos de CL-EM y CG-EM:

Método de CL-EM 1:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización

(polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, Extractor: 2.00 V; temperatura de la fuente: 150°C, temperatura de desolvatación: 350°C; flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60°C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + MeOH al 5% + HCOOH al 0.05 % , B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %, gradiente: 10-100% B en 1.2 min; Flujo (ml/min) 0.85

Método de CL-EM 2:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ACQUITY de Waters Corporation (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.0 kV, cono: 30 V, extractor: 3.00 V; temperatura de la fuente: 150°C, temperatura de desolvatación: 400°C; flujo de gas del cono: 60 L/h, flujo del gas de desolvatación: 700 L/h, intervalo de masas: 140 a 800 Da) y un UPLC ACQUITY de Waters Corporations con desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60°C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 400, gradiente de disolventes: A = agua/metanol 9:1 + 0.1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico, gradiente: 0-100% B en 2.5 min; Flujo (ml/min) 0.75

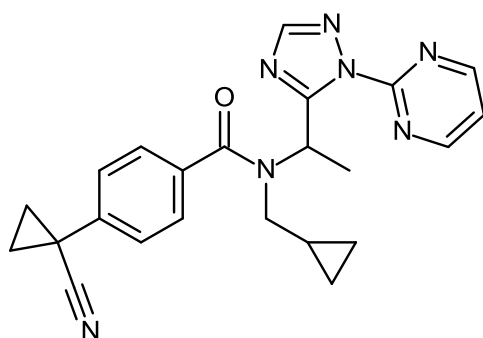
Método de CG-EM 3:

La GC-MS se realizó en un instrumento Thermo, MS: ISQ y GC: Trace GC 1310 con una columna de Zebron phenomenex: fase ZB-5ms 15 m, diámetro: 0.25 mm, 0.25 μ m, flujo de He 1.5 mL/min, temperatura del inyector: 250 °C, temperatura del detector: 220 °C, método: mantener 0.7 min a 60 °C, 80 °C/min hasta alcanzar 320 °C, mantener 2 min a 320 °C, tiempo total: 6 min. Gas reactivo de CI: Metano, flujo 1ml/min, modo de ionización CI, polaridad positiva, tiempo de barrido 0.2 s, intervalo de masa de barrido 50-650amu

Método de CL-EM 4:

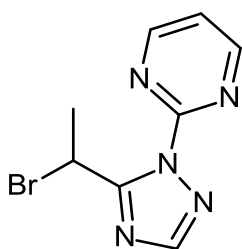
Se registraron los espectros en un espectrómetro de masas de Agilent (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) equipado con una electronebulización multimodo y APCI (polaridad: iones positivos y negativos), capilar: 4.00KV, corriente corona 4.0 μ A, voltaje de carga, 2.00kV, flujo de gas nitrógeno: 9.0L/min, presión de nebulización: 40psig, intervalo de masa: 100 a 1000 m/z), temperatura de gas seco 250°C, temperatura de vaporizador 200°C y se registraron los espectros en CLEM de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento de columna calentado, detector de longitud de onda variable. Columna: Eclipse XDB C18, 5.0 μ m, 150x4.6 mm, temp. de columna: ambiental, longitud de onda(nm): 220nm, disolvente: A =TFA al 0.05% en agua, B = TFA al 0.05% en acetonitrilo. Gradiente: tiempo/%B: 0/5, 0.5/5, 3.5/90, 5/90, 5.1/5, 7/5; velocidad de flujo: 1.0ml/min.

Ejemplo 1: Preparación de 4-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (compuesto P2)



(Compuesto P2)

Etapa A: Preparación de 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina (I1).



(I1)

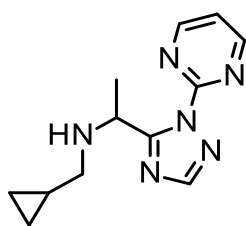
Se cargó un matraz de 250 mL con 2-bromopropanamida (2.8 g, 18 mmol), diclorometano (54 mL), y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (3.2 g, 27 mmol). Se sometió a reflujo la suspensión durante una hora, y se evaporó la disolución incolora resultante. Se transfirió el residuo a un matraz de 100 mL y se disolvió en 1,4-dioxano (18 mL) y ácido acético (16 mL). Entonces se añadió pirimidin-2-ilhidrazina (2 g, 18 mmol) y se agitó la suspensión blanca a 90°C durante dos horas. Se evaporó la mezcla homogénea resultante y se extinguió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 10 mL) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 × 5 mL), salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite naranja en bruto. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, de 100:5 a

0:100) proporcionó 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.90 (d, J =4.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.40 (t, J =4.8 Hz, 1H), 6.41 (c, J =6.9 Hz, 1H), 2.24 (d, J =6.9 Hz, 3H);

LC-MS (método 1): TR 0.64, m/z = 255/256 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (I2)



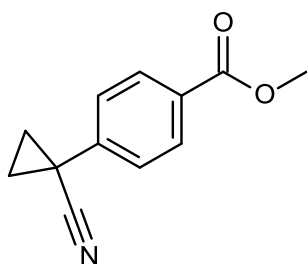
(I2)

Se cargó un matraz de 50 mL con 2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina (0.5 g, 2.0 mmol), acetonitrilo (6 mL), carbonato de potasio (0.55 g, 4 mmol) y ciclopropilmetanamina (170 mg, 2.36 mmol). Se agitó la suspensión resultante a 80°C durante dos horas, se evaporó y se extinguió con agua (5 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 3 mL), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 × 3 mL), salmuera (3 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina como un aceite beis.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (d, J =4.8 Hz, 2H), 8.05-8.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (t, J =4.8 Hz, 1H), 4.96 (c, J =7.0 Hz, 1H), 2.55-2.33 (m, 2H), 2.22 (dd, J =7.5, 11.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J =7.0 Hz, 3H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 2H), 0.07-0.09 (m, 2H);

LC-MS (método 1): TR 0.19, m/z = 245 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa C: Preparación de 4-(1-cianociclopropil)benzoato de metilo

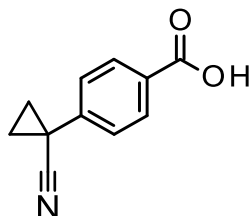


Se cargó un matraz de 100 mL con 4-(cianometil)benzoato de metilo (1 g, 5.7 mmol), acetonitrilo (46 mL), carbonato de cesio (5.6 g, 17 mmol) y 1,2-dibromoetano (1.3 g, 5.8 mmol). Se agitó la suspensión resultante a 80°C durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió con agua (30 mL). Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo (2 × 20 mL), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, 1:0→1:1) proporciona 4-(1-cianociclopropil)benzoato de metilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.00 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H););

LC-MS (método 1): TR 0.87, m/z = 202 (M+1).

Etapla D: Preparación de ácido 4-(1-cianociclopropil)benzoico

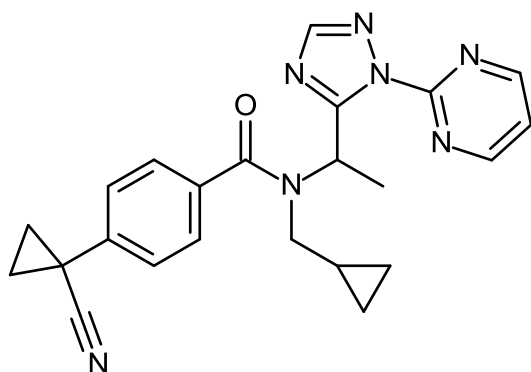


Se cargó un matraz de 10 mL con 4-(1-cianociclopropil)benzoato de metilo (140 mg, 0.7 mmol), tetrahidrofurano (2 mL), agua (1 mL) e hidróxido de litio

monohidratado (29.5 mg, 0.7 mmol). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante dos horas y se acidificó con una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 2 mL), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 4-(1-cianociclopropil)benzoico, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.99-7.93 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H); LC-MS (método 1): TR 0.69, m/z = 188 (M+H⁺).

Etapa E: Preparación de 4-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (compuesto P2)



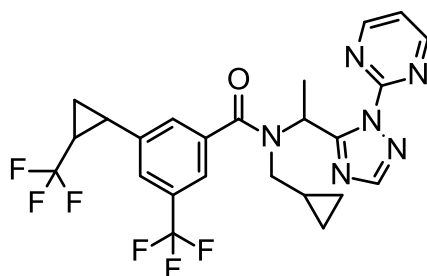
(Compuesto P2)

Se cargó un matraz de 10 mL con N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (90 mg, 0.37 mmol), N,N-dimetilformamida (1 mL), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (130 µL, 0.74 mmol), ácido 4-(1-cianociclopropil)benzoico (76 mg, 0.41 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (210 mg, 0.55 mmol). Se agitó la suspensión amarilla/beis resultante a temperatura ambiente durante una hora y se evaporó. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 × 3 mL), se lavaron las fases orgánicas combinadas

con agua (2× 3 mL), salmuera (3 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol, de 1:0 a 9:1) proporcionó 4-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida.

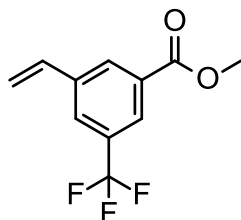
LC-MS (método 1): TR 0.83, m/z = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 2: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P42)



(Compuesto P42)

EtapA A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo

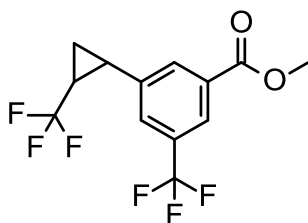


Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas con 3-bromo-5-(trifluorometil)-benzoato de metilo (3.00g, 10 mmol), tributil(vinil)estaño (4.20 g, 3.8 mL, 12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.12 g, 0.10 mmol) y tolueno (62 mL) a 20 °C bajo argón. Se calentó la disolución naranja claro a 110 °C y se agitó durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de Celite®. Tras la evaporación a vacío, se obtuvo el producto en bruto como un líquido viscoso. Se purificó el

material en bruto resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo puro (2.10 g) como un líquido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 3.94 - 4.01 (m, 3 H), 5.46 (d, J =10.64 Hz, 1 H), 5.93 (d, J =17.61 Hz, 1 H), 6.73 - 6.84 (m, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 1 H) 8.17 - 8.21 (m, 1 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H).

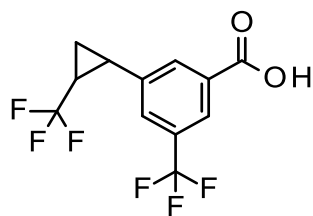
Etapa B: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo



Se cargó un vial con 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo (0.41 g, 1.78 mmol), CsF (0.38 g, 2.14 mmol), (0.08 g, 0.11 mmol) cloruro de meso-tetrafenilporfina de hierro (III), triflato de (trifluoroetil)-difenil-sulfonio (1.00 g, 2.39 mmol) y DMA (8.7 mL) bajo argón. Se agitó la reacción durante 4 días a 20 °C bajo argón y entonces se diluyó con CH_2Cl_2 y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice y con un gradiente del 0 - 10% de acetato de etilo en ciclohexano como eluyente para producir 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo (0.28 g) como un líquido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.25 - 1.34 (m, 1 H), 1.48 - 1.55 (m, 1 H), 1.88 - 2.00 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H).

Etapla C: Preparación de ácido metil-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico (I6)

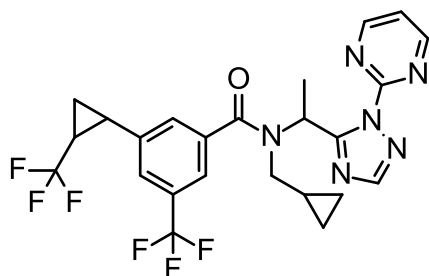


(I6)

Se cargó un vial con 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato (0.28 g, 0.66 mmol), LiOH (7.0 mg, 1.73 mmol), 3.0 mL THF y 1.3 mL de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se acidificó con HCl (1M), se extrajo con 15 mL de acetato de etilo (2x) y se lavó con salmuera. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico como un sólido blanco. Se usó este producto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (método 1): TR 1.00, m/z = 297 (M-H⁺).

Etapla D: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P42)



(Compuesto P42)

Se cargó un matraz de 10 mL con N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (0.10 g, 0.41 mmol), N,N-dimetilformamida (2.50 mL), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0.11g, 0.82 mmol), ácido 3-

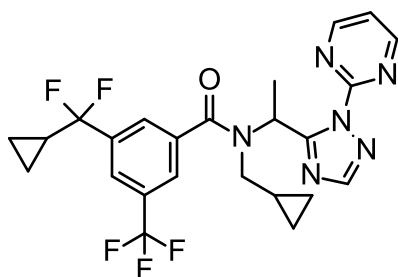
(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico (0.13 g, 0.45 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0.23 g, 0.61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos horas y luego se vertió en una disolución acuosa fría de NH₄Cl. Entonces se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente del 0 - 10% acetato de etilo en ciclohexano, luego metanol en diclorometano) produjo N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida como una resina incolora.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ = -0.19 to -0.06 (m, 1 H), -0.04 - 0.06 (m, 1 H), 0.27 - 0.41 (m, 2 H), 0.78 (s a, 1 H), 1.29 - 1.35 (m, 1 H), 1.37 - 1.47 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 3.12 (dd a, J=15.1, 6.2 Hz, 1 H), 3.26 (dd a, J=14.8, 5.7 Hz, 1 H), 6.22 (c, J=6.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.57 (td, J=4.7, 3.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.84 (d, J=4.7 Hz, 2 H).

LC-MS (método 1): TR 1.07, m/z = 525 (M+H⁺).

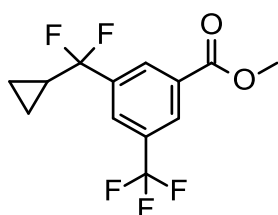
Ejemplo 3: Preparación de 3-

[ciclopropil(difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P49)



(Compuesto P49)

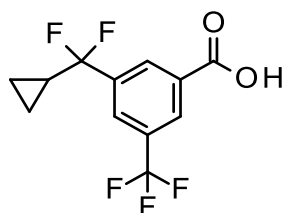
Etapa A: Preparación de 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un agitador magnético con 3-(ciclopropanocarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.80 g, 2.94 mmol, preparado de manera análoga al documento WO2006/067445, página 148) y 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolina a 20 °C bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se extinguió cuidadosamente con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. Entonces se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Finalmente, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 0 - 30% de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.64 g) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 8.40 (1 H, s), 8.38 (1 H, s), 7.98 (1 H, t, J=0.74 Hz), 4.00 (3 H, s), 1.50 - 1.58 (1 H, m), 0.81 - 0.87 (2 H, m), 0.72 - 0.80 (2 H, m).

Etapa B: Preparación de ácido 3-
[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico
(I26)

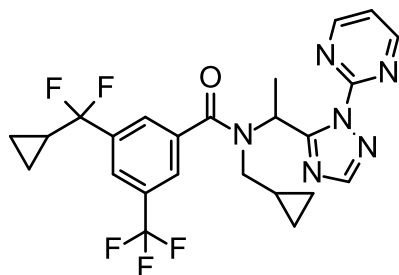


(I26)

Se cargó un vial con 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metil (0.64 g, 2.18 mmol), LiOH (9.2 mg, 2.18 mmol), 6.50 mL de THF y 3.30 mL de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 1.5 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se acidificó (pH = 2) con HCl (1M), se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavó con salmuera. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó y para dar ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico (0.57 g) como un sólido blanco. El producto en bruto era lo suficientemente puro y se usó como tal para la siguiente etapa.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.70 - 12.60 (1 H, s a), 8.48 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.05 (1 H, m), 1.46 - 1.58 (1 H, m), 0.80 - 0.88 (2 H, m), 0.73 - 0.79 (2 H, m).

Etapa C: Preparación de 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-
(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-
il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P49)

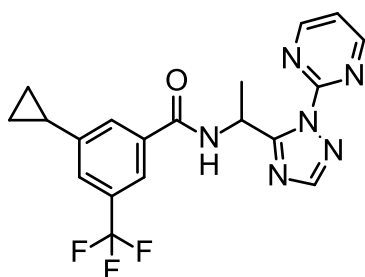


(Compuesto P49)

Se cargó un vial con N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (0.16 g, 0.63 mmol), acetonitrilo (1.90 mL), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0.17 g, 0.22 mL, 1.27 mmol), ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico (0.19 g, 0.67 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0.37 g, 0.0.95 mmol). Se agitó la disolución amarilla resultante a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se concentró a vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 0 - 80% de acetato de etilo en ciclohexano) dio 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (0.28 g) como una resina amarilla clara.

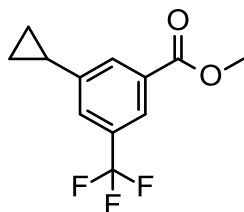
LC-MS (método 1): TR 1.06 , m/z = 507 ($M+H^+$).

Ejemplo 4: Preparación de 3-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P24)



(Compuesto P24)

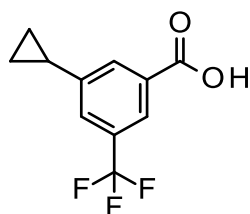
Etapa A: Preparación de 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



En un vial cargado con 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1.00 g, 3.46 mmol), se añadieron 1,4-dioxano (8.70 mL), disolución 3N de Na_2CO_3 (1.10 g, 10.40 mmol, 3.50 mL), ácido ciclopropilborónico (0.62 g, 6.92 mmol) y $\text{Pd}(\text{Cl}_2(\text{dppf}))$ (0.14 g, 0.173 mmol) (análogo al documento WO2013/171712, página 109). Se desgasificó la mezcla de reacción con argón durante 5 min y luego se agitó a 100 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron, (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, (gradiente del 0 - 15% de acetato de etilo in ciclohexano) para proporcionar 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.77 g) como un aceite amarillo claro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.07 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.51 (1 H, s), 3.95 (3 H, s), 2.02 (1 H, tt, $J=8.44, 5.14$ Hz), 1.04 - 1.14 (2 H, m), 0.74 - 0.87 (2 H, m).

Etapa B: Preparación de ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico (I5)



(I5)

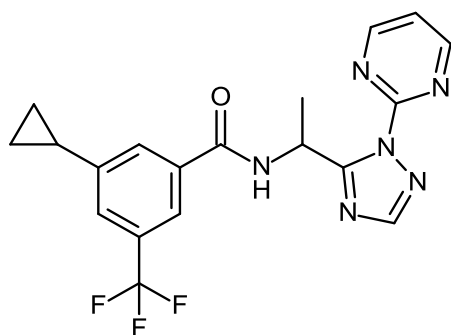
Se cargó un vial con 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.77 g, 3.14 mmol), LiOH monohidratado (0.133 g, 3.14 mmol), 9.4 mL de THF y 4.7 mL de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 3 h. Entonces se acidificó la reacción ($\text{pH} = 2$) con

HCl (1M) y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico (0.72 g) como un sólido blanco. El producto en bruto era lo suficientemente puro y se usó como tal para la siguiente etapa.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.4 - 10.9 (1H, s a), 8.14 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.57 (1 H, s), 2.08 - 2.01 (1 H, m), 1.08 - 1.14 (2 H, m), 0.80 - 0.86 (2 H, m).

LC-MS (método 1): TR 0.96, m/z = 229 (M-H⁺).

Etapas C: Preparación de 3-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P24)



(Compuesto P24)

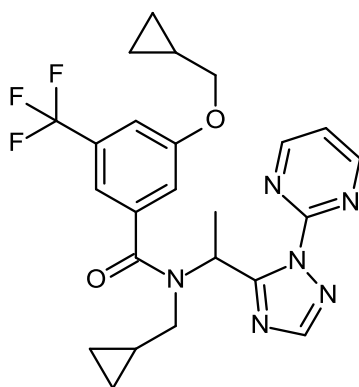
Se cargó un vial con 1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina (0.20 g, 1.05 mmol) (preparada según el documento WO2017/192385, página 30), acetonitrilo (3.2 mL), N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0.28 g, 0.37 mL, 2.10 mmol), ácido (3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico (0.242 g, 1.05 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0.62 g, 1.58 mmol) (análogo a *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3109). Se agitó la disolución amarilla resultante a temperatura ambiente durante una hora y luego se concentró a vacío. La purificación del producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente del 0 - 80% de acetonitrilo en H₂O) produjo 3-

ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (0.17 g) como un polvo naranja claro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.93 (2 H, d, J =4.77 Hz), 8.07 (1 H, s), 7.81 (1 H, m), 7.71 (1 H, m), 7.44 (2 H, m), 7.41 (1 H, t, J =4.77 Hz), 6.42 - 6.50 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 1.71 (3 H, d, J =6.97 Hz), 1.06 - 1.12 (2 H, m), 0.78 - 0.83 (2 H, m).

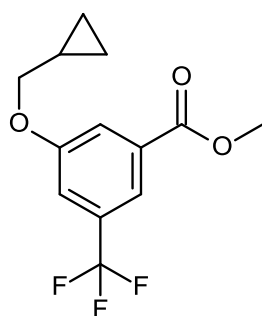
LC-MS (método 1): TR 0.94 , m/z = 403 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5: Preparación de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P47)



(Compuesto P47)

EtapA A: Preparación de 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

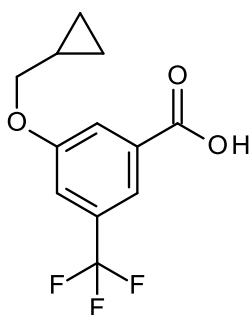


En un vial, bajo argón, se disolvió 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (CAS: 796119-63-6, 0.258 g, 1.17 mmol) en DMF (6 mL). Se añadieron carbonato de cesio (1.15 g, 3.52 mmol) y bromometilciclopropano (1.14

mL, 11.7 mmol) y se agitó la disolución durante 4 horas a 100°C. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas 4 veces con agua, luego salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para producir 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

LC-MS (método 1): TR 1.16 min , m/z = 275 (M+H⁺).

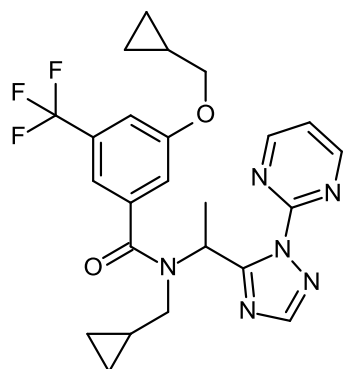
Etapla B: Preparación de ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (I24)



Se disolvió 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.315 g, 1.15 mmol) en THF (3.5 mL) y agua (1.7 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.073g, 1.72 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Entonces se acidificó la fase acuosa con disolución de HCl 2M hasta pH 2 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo 2 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoico.

LC-MS (método 1): TR 1.00 min , m/z = 259 (M-H⁺).

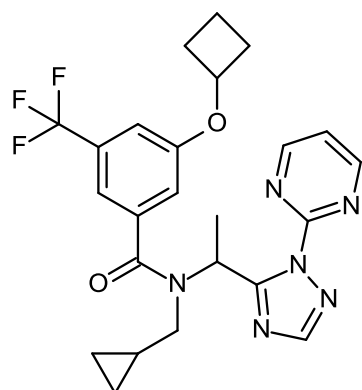
Etapla C: Preparación de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P47)



(Compuesto P47)

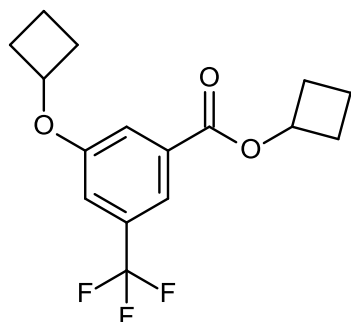
Se preparó el compuesto P47 usando ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P49 (etapa C) LC-MS (método 1): TR 1.07 , m/z = 486 (M+H+).

Ejemplo 6: Preparación de 3-(ciclobutoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P48)



(Compuesto P48)

Etapa A: Preparación de 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de ciclobutilo

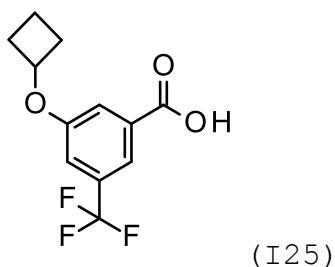


En un vial, bajo argón, se disolvió 3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (CAS: 796119-63-6, 0.150 g, 0.728 mmol) en DMF (4 mL). Se añadieron carbonato de cesio (0.711 g, 2.18 mmol) y bromociclobutano (0.685 mL, 7.28 mmol) y se agitó la disolución durante 4 horas a 100°C. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas 4 veces con agua, luego con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de ciclobutilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 1.68 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 2.13 - 2.31 (m, 4 H), 2.43 - 2.57 (m, 4 H), 4.74 (t, J=7.15 Hz, 1 H), 5.24 (dd, J=8.07, 6.97 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=1.65 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 1.33 min, m/z = 315 (M+H+).

Etapla B: Preparación de ácido 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (I25)

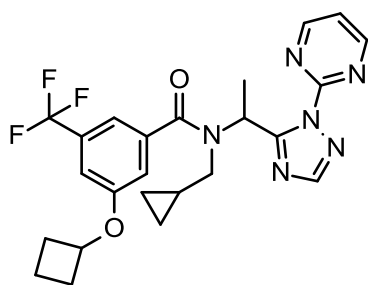


Se disolvió 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de ciclobutilo (0.204 g, 0.649 mmol) en THF (2 mL) y agua (1mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.041g, 0.974 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a 60°C. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Entonces se acidificó la fase acuosa con disolución de HCl 2 M hasta pH 2 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo 2 veces. Las

fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar ácido 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoico.

LC-MS (método 1): TR 1.03 min , m/z = 261 (M+H+).

Etapa C: Preparación de 3-(ciclobutoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P48)

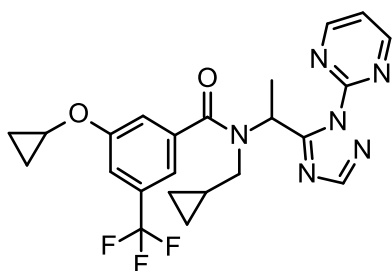


(Compuesto P48)

Se preparó el compuesto P48 usando ácido 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P49 (etapa C)

LC-MS (método 1): TR 1.08 , m/z = 487 (M+H+).

Ejemplo 7: Preparación de 3-(ciclopropoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P51)

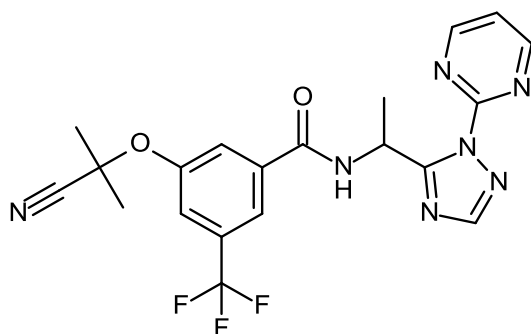


(Compuesto P51)

Se preparó el compuesto P51 usando las condiciones descritas para el compuesto P48 para proporcionar 3-(ciclopropoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida.

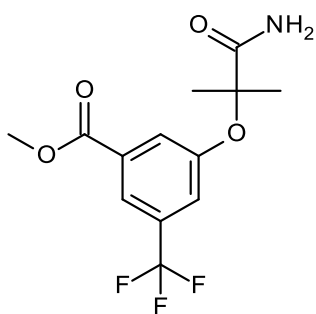
LC-MS (método 1): TR 1.02 min , m/z = 473 (M+H+).

Ejemplo 8: Preparación de 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P56)



(Compuesto P56)

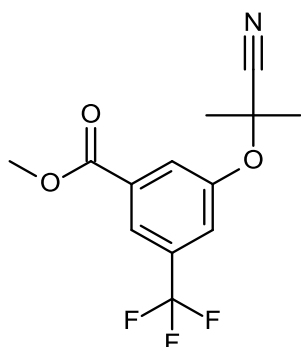
Etapa A: Preparación de 3-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se disolvió 3-hidroxí-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.50 g, 2.2 mmol) en acetonitrilo (11 mL). Entonces se añadió carbonato de cesio (1.1 g, 3.3 mmol). Se agitó la suspensión resultante 5 min y se añadió 2-bromo-2-metilpropanamida (0.59 g, 3.6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 70°C. Se evaporó la mezcla de reacción y se añadieron agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 3-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

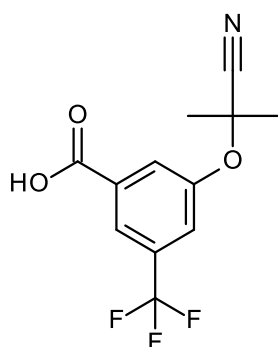
LC-MS (método 1): TR 0.89 min , m/z = 306 (M+H+).

Etapa B: Preparación de 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se suspendió 3-(2-amino-1,1-dimetil-2-oxo-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.72 g, 2.4 mmol) en diclorometano (24 mL) y se añadió trietilamina (.3 mL, 9.4 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y gota a gota se añadió anhídrido trifluoroacético (0.99 mL, 7.1 mmol). La disolución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción con metanol y luego con NaHCO₃ (formación de gas) y luego se extrajo la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ = 1.80 (s, 6 H), 3.99 (s, 3 H), 7.63 (t, J=1.65 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 1.09 min , m/z = 286 (M+H⁺).
Etapa C: Preparación de ácido 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (I30)

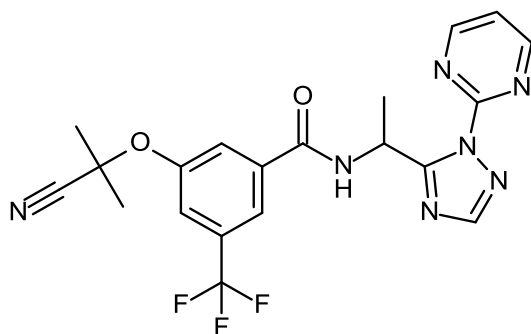


(I30)

Se disolvió 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.36 g, 1.3 mmol) en THF (5.4 mL) y agua (1.8 mL), luego se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.11 g, 2.5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó THF, luego se añadió agua (2 mL) y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (2.0 mol/L) hasta pH 5. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoico.

LC-MS (método 1): TR 0.92 min , m/z = 272 (M-H⁺).

Etapa D: Preparación de 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P56)



(Compuesto P56)

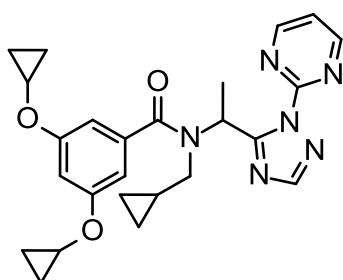
Se preparó el compuesto P56 usando ácido 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P49 (etapa C)

^1H -RMN (400 MHz, DMSO, ppm) δ =1.65 (d, J =6.97Hz, 3 H) , 1.74 (s, 6 H), 6.01 (t, J =6.97 Hz, 1 H), 7.55 - 7.70 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.99 (d, J =5.14 Hz, 2 H), 9.39 (d, J =7.34 Hz, 1 H).

5 LC-MS (método 1): TR 0.89 min , m/z = 446 (M+H+).

Ejemplo 9: Preparación de 3,5-bis(ciclopropoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (compuesto P60)

10

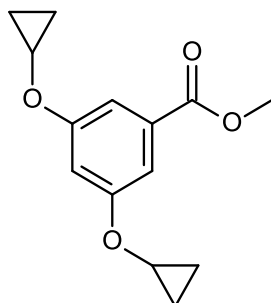


(Compuesto P60)

15

EtapA: Preparación de 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoato de metilo

20



25

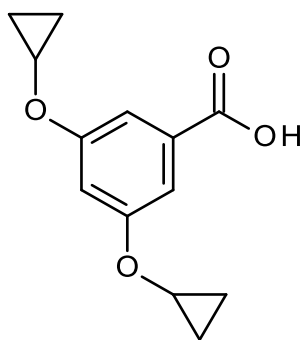
En un vial, bajo argón, se disolvió 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (CAS: 2150-44-9, 0.100 g, 0.595 mmol) en DMF (3 mL). Se añadieron carbonato de cesio (0.585 g, 1.78 mmol) y bromociclopropano (0.476 mL, 5.95 mmol) y se cerró el vial y se agitó durante 1 hora a 200°C bajo un sistema de microondas. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas 4 veces con agua, luego con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y

30

se evaporaron para proporcionar 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoato de metilo

LC-MS (método 1): TR 1.09 min , m/z = 249 (M+H+).

Etapa B: Preparación de ácido 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoico
(I31)

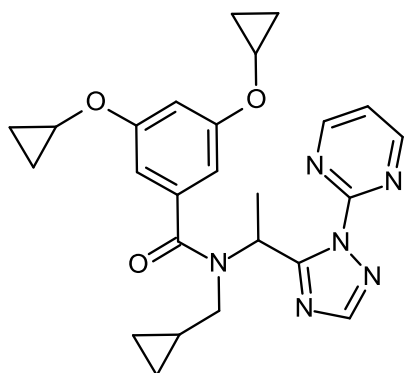


(I31)

Se disolvió 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoato de metilo (0.111 g, 0.447 mmol) en THF (1.5 mL) y agua (1 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.018g, 0.447 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Entonces se acidificó la fase acuosa con HCl (2 M) hasta pH 2 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x). Se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar ácido 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoico.

LC-MS (método 1): TR 0.91min , m/z = 233 (M-H+).

Etapa C: Preparación de 3,5-bis(ciclopropoxi)-N-
(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-
il)etil]benzamida (compuesto P60)

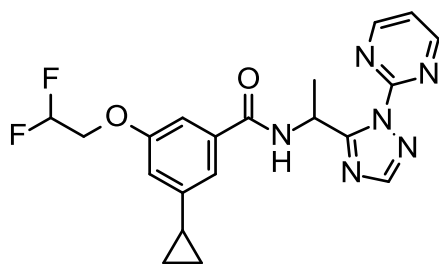


(Compuesto P60)

Se preparó el compuesto P60 usando ácido 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P49 (etapa C)

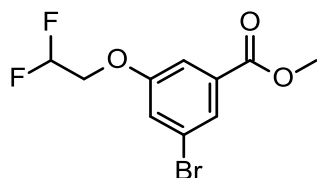
LC-MS (método 1): TR 0.99 min , m/z = 461 (M+H+).

Ejemplo 10: Preparación de 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (compuesto P61)



(Compuesto P61)

EtapA A: Preparación de 3-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo



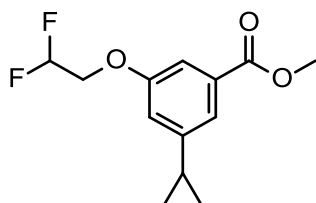
Se cargó 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (CAS: 192810-12-1, 0.200 g, 0.866 mmol) en un vial y se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y se añadió carbonato de cesio (0.570 mg, 1.73 mmol). Se purgó la mezcla amarilla resultante con argón, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0.195 mg, 0.909 mmol) y se agitó la

disolución 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo (2x) con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar 3-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 3.94 (s, 3 H) 4.24 (td, $J=12.84$, 4.03 Hz, 2 H) 5.94 - 6.30 (m, 1 H) 7.30 (dd, $J=2.57$, 1.83 Hz, 1 H) 7.52 (dd, $J=2.38$, 1.28 Hz, 1 H) 7.85 (t, $J=1.47$ Hz, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 1.07 min , m/z = 293 (M-H+).

Etapla B: Preparación de 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo



Se cargó 3-bromo-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo (0.255 g, 0.864 mmol) en un vial y se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) para conseguir una disolución transparente amarilla. Se purgó la disolución con argón seguido por la adición de ácido ciclopropilborónico (0.155 g, 1.73 mmol,) carbonato de sodio (0.275 g 2.59 mmol), agua (0.8 mL) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.035 g, 0.0432 mmol).

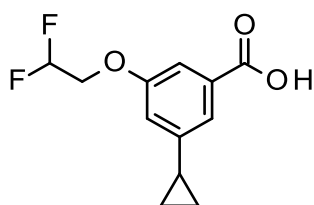
Se calentó la disolución naranja hasta 100°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de un embudo de filtro de disco sinterizado y se concentraron a presión reducida a 40°C . Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía sobre

gel de sílice para proporcionar 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 0.70 - 0.79 (m, 2 H)
0.97 - 1.07 (m, 2 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 3.92 (s, 3 H)
4.23 (td, $J=13.11$, 4.22 Hz, 2 H) 5.92 - 6.29 (m, 1 H) 6.84
- 6.90 (m, 1 H) 7.35 (dd, $J=2.38$, 1.28 Hz, 1 H) 7.44 (t,
 $J=1.47$ Hz, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 1.07 min , m/z = 257 (M+H+).

Etapa C: Preparación de ácido 3-ciclopropil-5-(2,2-
difluoroetoxi)benzoico (I32)



(I32)

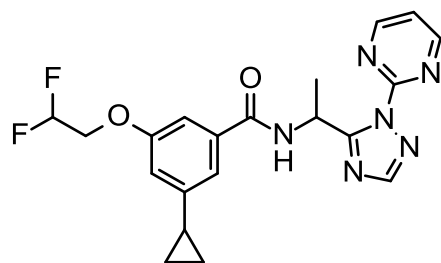
Se cargó 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo (0.128 g, 0.500 mmol) en un matraz y se disolvió en tetrahidrofurano (1.5 mL) y agua (1 mL) para dar una disolución incolora.

A esta disolución se le añadió hidroxilitio monohidratado (0.024 mg, 0.999 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se acidificó la disolución de reacción con HCl 1M, y luego se extrajo con acetato de etilo (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y luego se concentraron para proporcionar ácido 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 0.70 - 0.77 (m, 2 H)
0.94 - 1.00 (m, 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 4.36 (td,
 $J=14.76$, 3.48 Hz, 2 H) 6.21 - 6.54 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m,
1 H) 7.26 (dd, $J=2.38$, 1.28 Hz, 1 H) 7.31 (t, $J=1.28$ Hz, 1
H) 11.73 - 13.25 (m, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 0.91 min , m/z = 241 (M-H+).

Etapa D: Preparación de 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida (compuesto P61)



(Compuesto P61)

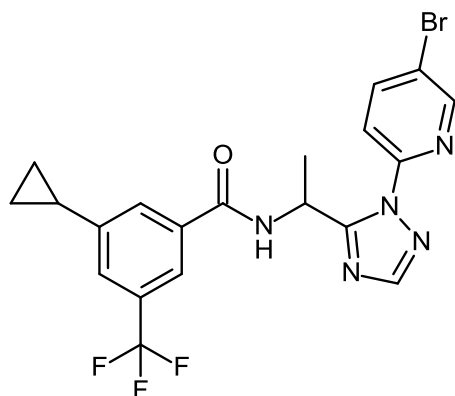
Se disolvió 1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina;clorhidrato (0.110 g, 0.485 mmol) en N, N-dimetilformamida (1.5 mL). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.249 mL, 1.46 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió entonces ácido 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico (0.129 g, 0.534 mmol) seguido por HATU (0.277 mg, 0.728 mmol) para conseguir una disolución marrón que se agitó durante la noche a TA. Se vertió la mezcla de reacción en NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para conseguir un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía dos veces para proporcionar 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0.66 - 0.78 (m, 2 H) 0.87 - 1.12 (m, 2 H) 1.69 (d, J=6.97 Hz, 3 H) 1.91 (tt, J=8.34, 5.04 Hz, 1 H) 4.09 - 4.24 (m, 2 H) 5.90 - 6.24 (m, 1 H) 6.41 - 6.49 (m, 1 H) 6.73 - 6.77 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.40 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.91 (d, J=4.77 Hz, 2 H)

LC-MS (método 1): TR 0.88 min , m/z = 415 (M+H+).

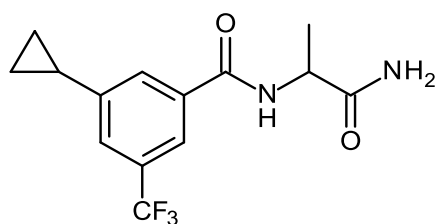
p.f.:128-132°C

Ejemplo 11: Preparación de N-[1-[2-(5-bromo-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P74)



(Compuesto P74)

EtapA A: Preparación de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida

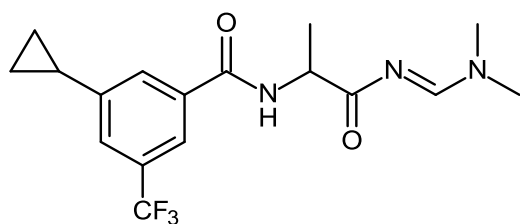


A una disolución agitada de ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico (300 mg, 1.17 mmol) en acetato de etilo (4.0 mL) se le añadió 2-aminopropanamida (287 mg, 2.93 mmol), seguido por T3P (1.49 g, 2.35 mmol) y DIPEA (0.615 mL, 3.52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.71(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (s,

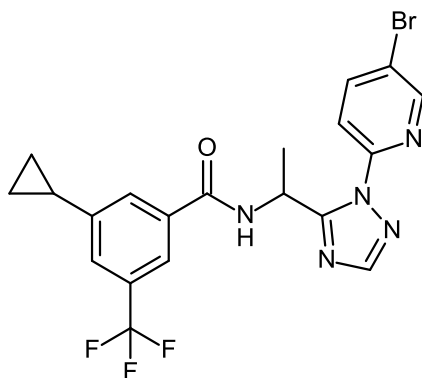
1H), 7.01 (s, 1H) 4.42 (m, 1 H), 2.11 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 -1.04 (m, 2H), 1.03 - 0.83 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 3-ciclopropil-N-[2-[(E)-
dimetilaminometilenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-
(trifluorometil)benzamida



A una disolución agitada de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida (50 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (2.0 mL) se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (21.4 mg, 0.180 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar 3-ciclopropil-N-[2-[(E)-dimetilaminometilenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)benzamida (50 mg, peso en bruto) como un líquido marrón. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de N-[1-[2-(5-bromo-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P74)



(Compuesto P74)

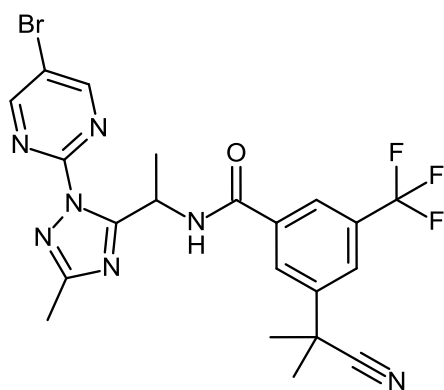
A una disolución agitada de 3-ciclopropil-N-[2-[(E)-dimetilaminometilenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-

(trifluorometil)benzamida (300 mg, 0.760 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió (5-bromo-2-piridil)hidrazina (214 mg, 1.14 mmol) y AcOH (3 mL) y se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N-[1-[2-(5-bromo-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 5.99 - 5.92 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.78 (m, 2H).

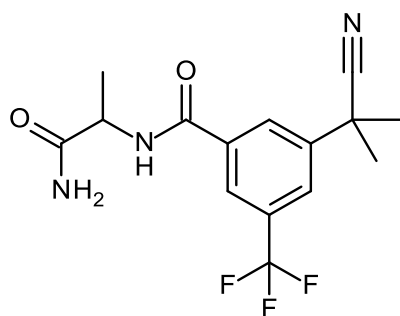
LC-MS (método 4): TR 5.24 min , m/z = 482 (M+H⁺).

Ejemplo 12: Preparación de N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P77)



(Compuesto P77)

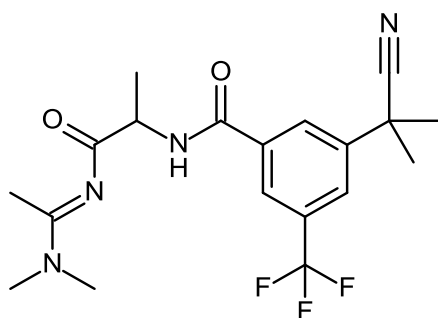
EtapA A: Preparación de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida



A una disolución agitada de 2-aminopropanamida (500 mg, 5.11 mmol) en DMF (25 mL) a 0 °C se le añadieron ácido 3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzoico (1.32 g, 5.13 mmol), DIPEA (2.7 mL, 15.3 mmol) seguido por EDC.HCl (1.95 g, 10.2 mmol) , 1-hidroxibenzotriazol (1.38 g, 10.2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (50 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida.

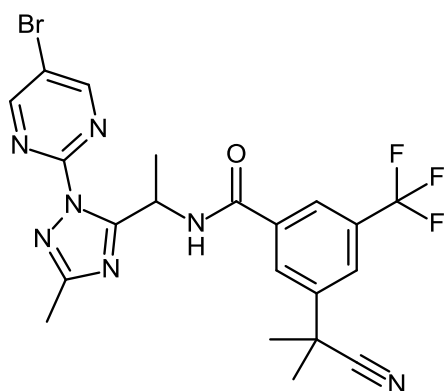
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 16.8Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.47 - 4.43 (t, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

Etapa B: Preparación de 3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[2-[(E)-1-(dimetilamino)etilidenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)benzamida



A una disolución agitada de N-(2-amino-1-metil-2-oxo-etil)-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida (500 mg, 1.45 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió N,N-dimetilacetamida dimetil acetal (0.319 mL, 2.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar 3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[2-[(E)-1-(dimetilamino)etilidenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)benzamida como un líquido incoloro. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P77)



(Compuesto P77)

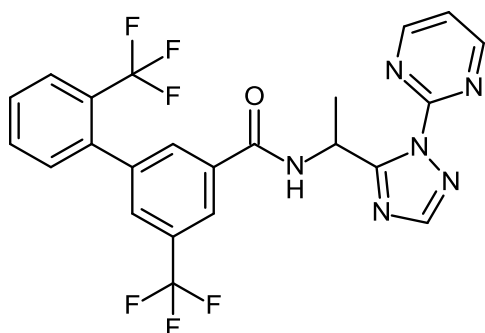
A una disolución agitada de 3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[2-[(E)-1-(dimetilamino)etilidenamino]-1-metil-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)benzamida (250 mg, 0.568 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y AcOH (5 mL) se le añadió (5-

bromopirimidin-2-il)hidrazina (161 mg, 0.851 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (50 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con EtOAc acetato de etilo (2 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.17 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.0 - 5.96 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

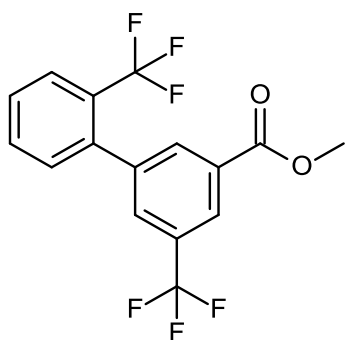
LC-MS (método 4): TR 4.78 min , m/z = 522 (M+H).

Ejemplo 13: Preparación de N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida (compuesto P69)



(Compuesto P69)

EtapA A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoato de metilo

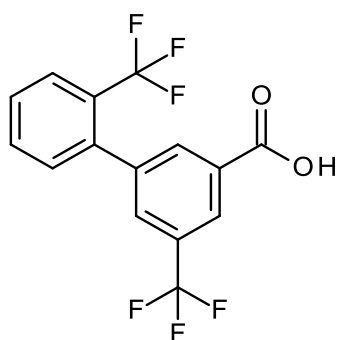


En un matraz de fondo redondo, se disolvió 3-yodo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.400 g, 1.15 mmol) en tetrahidrofurano (9.21 mL), se añadieron ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (0.338 g, 1.73 mmol) y carbonato de potasio (1.4 mL, 2.0 mol/L). Se desgasificó la mezcla resultante bajo argón durante 5 min, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0672 g, 0.058 mmol) antes de sellar el vial. Se calentó la reacción a 80°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se filtró a través de un papel de filtro, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoato de metilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.4 (s, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 7.8 - 7.9 (m, 2 H) 7.6 - 7.7 (m, 1 H) 7.6 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.3 - 7.4 (m, 1 H) 4.0 (s, 3 H)

GCMS (método 3): TR 3.30 min , m/z = 349 (M+H+).

Etapa B: Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoico (I39)



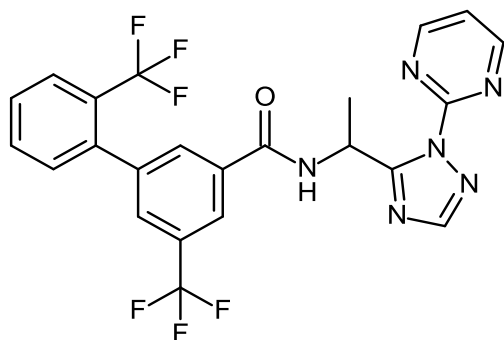
(I39)

Se preparó ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoico usando 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoato y las condiciones descritas para el compuesto P60 (etapa B)

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 1 H) 7.95 - 7.99 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.24 - 8.27 (m, 1 H) 13.71 (s a, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 1.09 min , m/z = 333 (M-H+).

Etapa C: Preparación de N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida (compuesto P69)



(Compuesto P69)

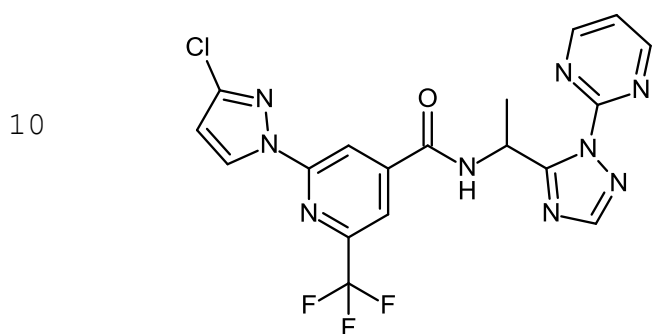
Se preparó el compuesto P69 usando ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P24 (etapa C)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.73 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H) 6.43 - 6.53 (m, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.52 (d a, $J=8.07$ Hz, 1 H) 7.55 -

7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.82 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.05 - 8.08 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.94 (d, J=4.77 Hz, 2 H).

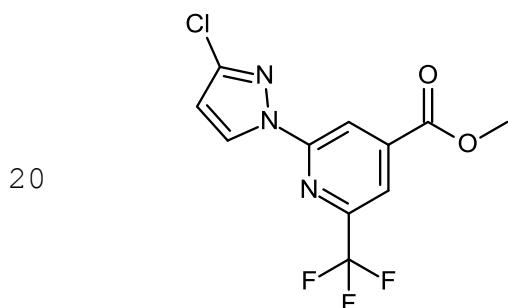
LC-MS (método 1): TR 1.07 min , m/z = 507 (M+H+).

5 **Ejemplo 14:** Preparación de 2-(3-cloropirazol-1-il)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P70)



(Compuesto P70)

15 EtapA A: Preparación de 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo



25 Se disolvió 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (143 mg, 0.59 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y se purgó la disolución resultante con argón durante 10 min. Entonces se añadieron 3-cloro-1H-pirazol (77 mg, 0.72 mmol), fosfato de potasio (191 mg, 0.90 mmol) y [tBuXPhosPd(alil)]OTf (44 mg, 0.06 mmol) y se agitó la reacción durante 18 h a 80°C. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo en bruto

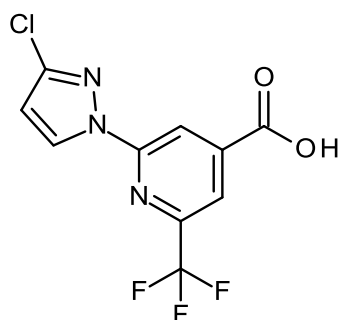
30

mediante cromatografía sobre gel de sílice (–ciclohexano + el 0-20 % de acetato de etilo) para proporcionar 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8.7 (s, 1 H) 8.6 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 6.5 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 4.1 (s, 3 H)

LC-MS (método 1): TR 1.14 min , m/z = 306 (M+H+).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (I40)



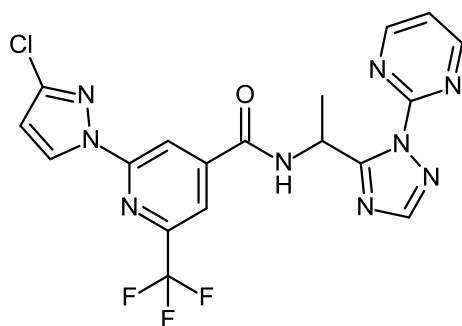
(I40)

Se preparó ácido 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico usando 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo y las condiciones descritas para el compuesto P60 (etapa B)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 13.9 - 15.0 (m, 1 H) 8.7 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.1 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 6.8 (d, J=2.57 Hz, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 0.96 min , m/z = 292 (M+H+).

Etapa C: Preparación de 2-(3-cloropirazol-1-il)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P70)

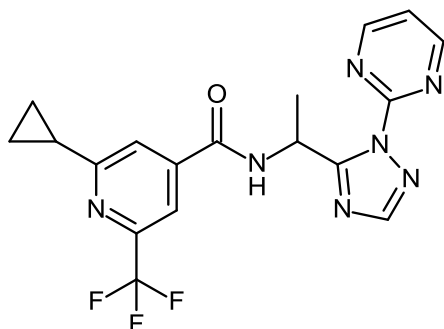


(Compuesto P70)

Se preparó el compuesto P70 usando ácido 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P24 (etapa C)

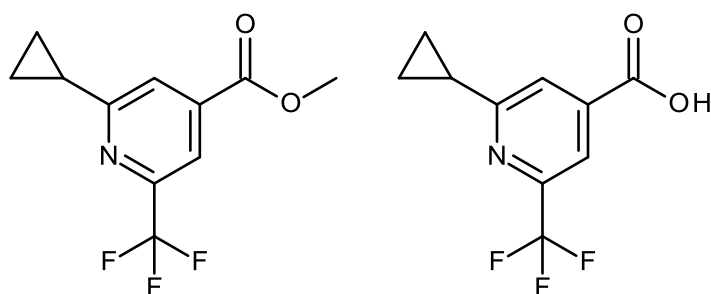
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1.75 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 6.43 - 6.53 (m, 2 H) 7.46 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 1 H) 8.02 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=0.7$ Hz, 1 H) 8.60 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H) 8.90 - 9.07 (m, 2 H) LC-MS (método 1): TR 0.97 min, m/z = 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 15: Preparación de 2-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P54)



(Compuesto P54)

Etapa A: Preparación de 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo y ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (I29)



(I29)

Se añadieron ácido ciclopropilborónico (1.43 g, 16.7 mmol, 2.00 equiv.) e hidrogenocarbonato de sodio (2.10 g, 25.1 mmol,) a una disolución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (2.00 g, 8.35 mmol) en 1,4-dioxano (20.9 mL) y agua (8.35 mL), y se purgó la suspensión resultante con argón durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0.322 g, 0.417 mmol) y se agitó la suspensión resultante a 100 °C durante 1 hora bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo (2x) con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un primer material en bruto, que dio tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) el 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo deseado.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 1.04 - 1.23 (m, 4 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 7.88 (s, 1 H), 7.95 (d, J=1.47 Hz, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 1.12 min, m/z 246 [M+H⁺].

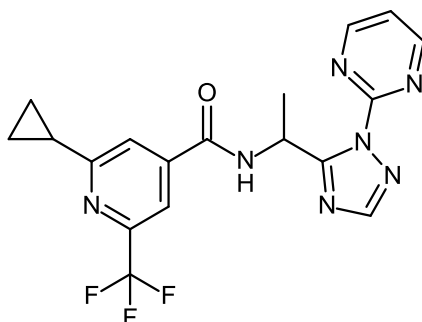
Tras la acidificación hasta pH 1, se extrajo la fase acuosa de nuevo (2x) con acetato de etilo, se secaron as fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un segundo material en bruto, que tras

la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol en diclorometano) proporcionó ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.94 - 1.03 (m, 2 H), 1.06 - 1.15 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 7.88 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=0.73$ Hz, 1 H), 13.89 - 14.33 (m, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 0.94 min, m/z 232 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Etapla B: Preparación de 2-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P54)



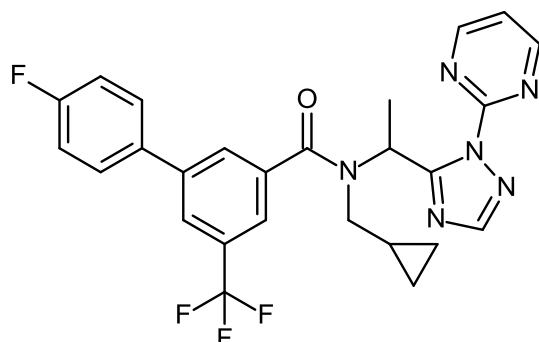
(Compuesto P54)

Se preparó el compuesto P54 usando ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P24 (etapa C)

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.9 (d, $J=5.13$ Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 7.7 - 7.8 (m, 3 H) 7.4 (t, $J=4.95$ Hz, 1 H) 6.4 - 6.6 (m, 1 H) 2.1 - 2.2 (m, 1 H) 1.7 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H) 1.2 - 1.3 (m, 3 H) 1.1 - 1.2 (m, 4 H).

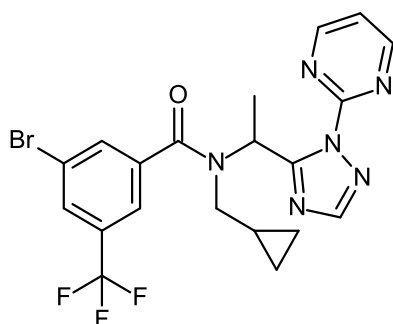
LC-MS (método 1): TR 0.92 min, m/z = 404 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Ejemplo 16: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P36)



(Compuesto P36)

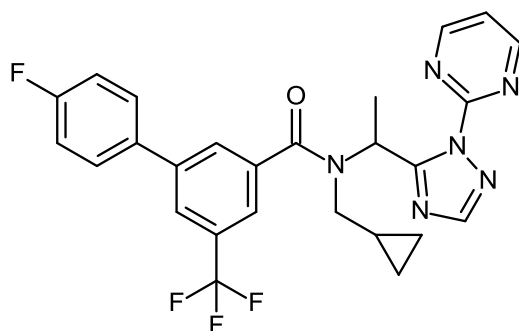
Etapa A: Preparación de 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida



Se preparó el producto intermedio 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida usando ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P49 (etapa C)

LC-MS (método 1): TR 1.01 min , m/z = 495/497 (M+H+).

Etapa B: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P36)

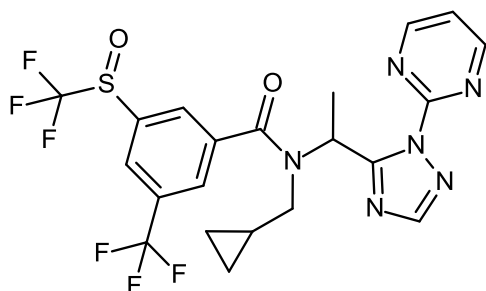


(Compuesto P36)

mmol). Se purgó la mezcla de reacción con argón durante 5 min y luego se calentó hasta 40 °C durante 3 horas. Entonces se filtró la suspensión sobre un lecho de Celite®. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar N-(ciclopropilmetil)-3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida como un aceite amarillo.

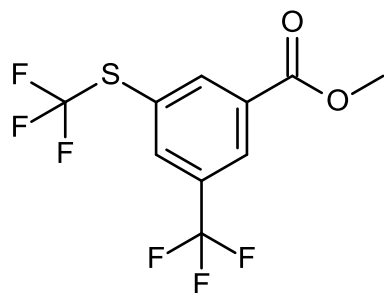
LC-MS (método 1): TR 1.01 , m/z = 507 ($M+H^+$).

Ejemplo 18: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzamida (compuesto P26)



(Compuesto P26)

EtapA A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfanil)benzoato de metilo



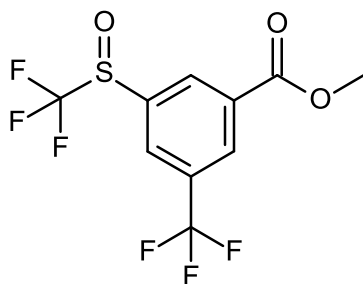
Se añadió (2,2'-bipiridina) (trifluorometanotiolato) cobre (CAS 1413732-47-4) (3.9 g, 12 mmol) a una disolución de 3-yodo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2.0 g, 6.1 mmol) en

acetonitrilo (18 mL) bajo argón. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C y se agitó durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción sobre un lecho de Celite® y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante dos cromatografías ultrarrápidas sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado como una goma amarilla.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 4.02 (s, 3 H), 8.11 (s, 1 H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 1.21 , m/z = 279 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoato de metilo

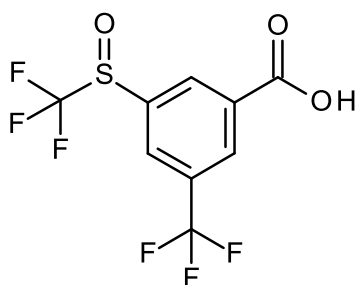


Se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (3.6 g, 17 mmol) a una disolución de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfanil)benzoato de metilo en diclorometano (25 mL). Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió más ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (3.6 g, 17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (3.6 g, 17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche de nuevo. Se filtró el precipitado formado. Se lavó el filtrado con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y con disolución sat. de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-

(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoato de metilo.

LC-MS (método 1): TR 1.05 , m/z = 321 ($M+H^+$).

Etapla C: Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-
(trifluorometilsulfinil)benzoico (I7)



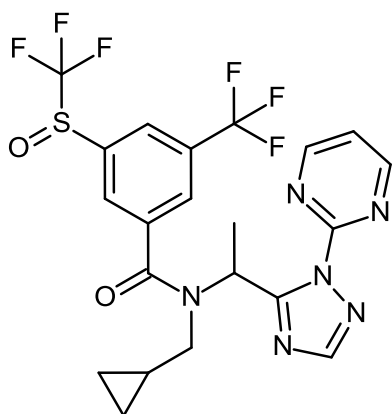
(I7)

Se cargó 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoato de metilo (0.900 g, 2.81 mmol, 1 equiv.) en un matraz y se disolvió en tetrahidrofurano (8.43 mL) y agua (5.62 mL). A esta mezcla se le añadió hidróxido de litio (0.135 g, 5.62 mmol, 2 equiv.) y se agitó la reacción 2 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x) . Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoico.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 8.47 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 14.06 (s a, 1 H)
 ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -73.46 (s, 3 F) -61.49 (s, 3 F)

LC-MS (método 1): TR 0.89 , m/z = 307 ($M+H^+$).

Etapla D: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-
pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-
5-(trifluorometilsulfinil)benzamida (compuesto P26)



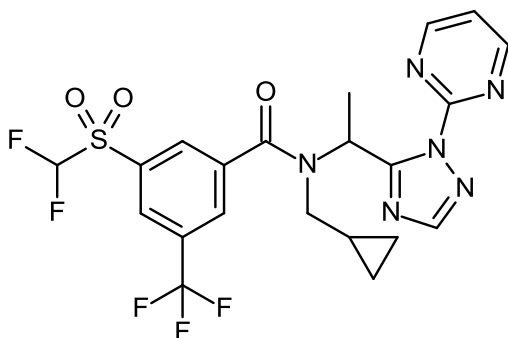
(Compuesto P26)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.21 - -0.10 (m, 1 H) - 0.10 - 0.00 (m, 1 H) 0.30 - 0.38 (m, 2 H) 0.70 - 0.79 (m, 1 H) 1.80 (dd, $J=6.90$, 1.27 Hz, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.18 - 3.30 (m, 1 H) 6.26 (quin, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.60 (td, $J=4.86$, 1.91 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d a, $J=4.54$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=2.18$ Hz, 1 H) 8.22 (d a, $J=5.45$ Hz, 1 H) 8.88 (d, $J=5.08$ Hz, 2 H)

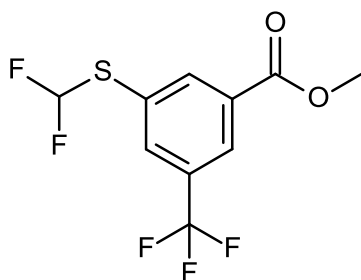
LC-MS (método 1): TR 0.98 , m/z = 533 ($M+H^+$).

Ejemplo 19: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(difluorometilsulfonyl)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P30)



(Compuesto P30)

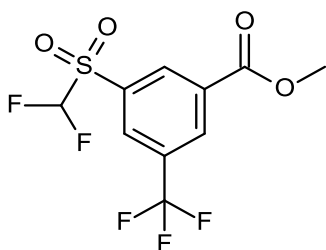
Etapa A: Preparación de 3-(difluorometilsulfanil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



A una disolución de 3-sulfanil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.540 g, 2.29 mmol) en N,N-dimetilformamida (11.4 mL) se le añadió bajo argón carbonato de potasio (0.479 g, 3.43 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (0.704 g, 4.57 mmol), se calentó la mezcla de reacción hasta 95°C durante 3 horas. Entonces se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar 3-(difluorometilsulfanil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo como un sólido naranja.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 3.99 (s, 3 H) 6.90 (t, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H)
 ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : -91.49 (s, 2 F) -62.91 (s, 3 F)

Etapla B: Preparación de 3-(difluorometilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



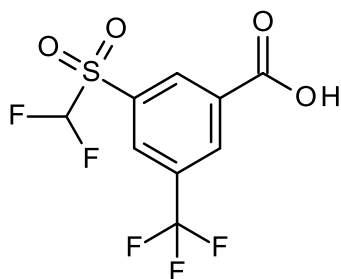
A una disolución de 3-(difluorometilsulfanil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.540 g, 1.89 mmol) en tetracloruro de carbono (0.943 ml), acetonitrilo (0.943 ml) y agua (2.36 ml), se le añadió peryodato de sodio (1.87 g,

8.68 mmol) y triclororutenio~~7~~-hidratado (0.0106 g, 0.0472 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(difluorometilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 4.06 (s, 3 H) 6.31 (t, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H)
 ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : -120.50 (s, 2 F) -62.93 (s, 3 F)

LC-MS (método 1): TR 1.54 , m/z = 219 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa C: Preparación de ácido 3-(difluorometilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoico (I11)



(I11)

Se cargó 3-(difluorometilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.280 g, 0.880 mmol, 1.0 equiv.) en un matraz y se disolvió en tetrahidrofurano (2.64 mL) y agua (1.76 mL). A esta mezcla se le añadió en porciones a 0°C hidróxido de litio (0.0421 g, 1.76 mmol, 2 equiv.) y se agitó la reacción 10 minutos a 0°C y luego 0.5 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x) . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para

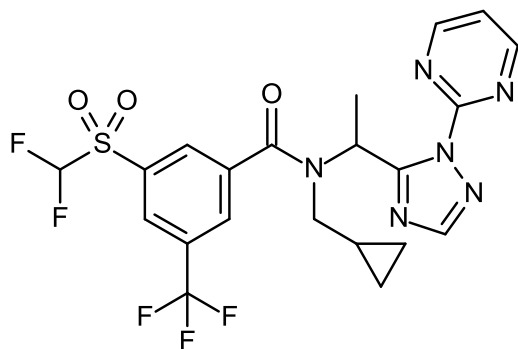
proporcionar ácido 3-(difluorometilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 7.50 (t, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 - 8.73 (m, 2 H) 14.28 (s a, 1 H)

^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -124.39 (s, 2 F) -61.54 (s, 3 F)

LC-MS (método 1): TR 1.20 , m/z = 303 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Etapa D: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(difluorometilsulfonyl)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P30)

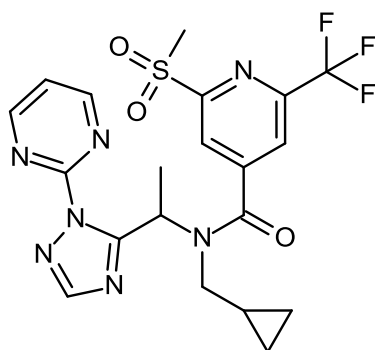


(Compuesto P30)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(difluorometilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

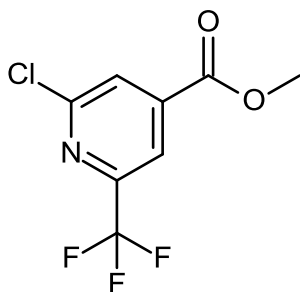
LC-MS (método 1): TR 1.48 , m/z = 531 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 20: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-2-metilsulfonyl-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P53)



(Compuesto P53)

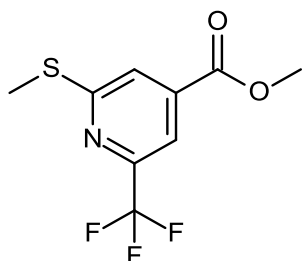
Etapa A: Preparación de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo



A una disolución de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (20 g, 88.7 mmol) en metanol (266 mL) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente ácido sulfúrico (4.92 mL, 88.7 mmol). Tras la adición se calentó la mezcla de reacción hasta 65°C y se agitó durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se vertió en disol. ac. sat de NaHCO₃ (250 ml), se agitó durante 15 minutos y se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Entonces se disolvió el residuo en diclorometano, se filtró sobre Celite® y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 4.04 (s, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 8.17 (d, J=1.10 Hz, 1 H)

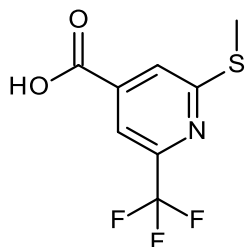
Etapa B: Preparación de 2-metilsulfanil-6-
(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo



A una disolución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (0.130 g, 0.543 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.71 mL) bajo argón se le añadió tiometóxido de sodio (0.0423 g, 0.543 mmol). Tras 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-metilsulfanil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2.65 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 7.86 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H) 7.91 - 7.95 (m, 1 H)
LC-MS (método 1): TR 1.09, m/z = 252 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa C: Preparación de ácido 2-metilsulfanil-6-
(trifluorometil)piridin-4-carboxílico

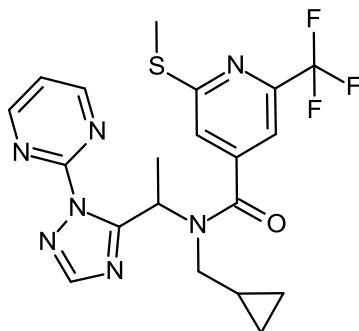


Se preparó el compuesto deseado usando 2-metilsulfanil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato y las condiciones descritas para el compuesto P26 (etapa C).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ : 2.60 (s, 3 H) 7.81 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 14.18 (s a, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 0.89, m/z = 238 ($M+H^+$).

Etapa D: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-2-
metilsulfanil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-
il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

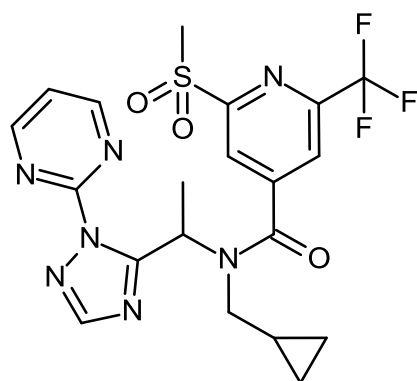


Se preparó el compuesto deseado usando ácido 2-metilsulfanil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.07 - 0.09 (m, 2 H)
0.39 (ddt, $J=12.92$, 8.65, 4.47, 4.47 Hz, 2 H) 0.78 - 0.86
(m, 1 H) 1.77 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.13 - 3.35
(m, 2 H) 6.15 - 6.25 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.26 (s, 1 H)
7.61 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.88 (d, $J=4.90$ Hz, 2 H)

LC-MS (método 1): TR 1.00, m/z = 464 ($M+H^+$).

Etapa E: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-2-
metilsulfonil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-
il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto
P53)



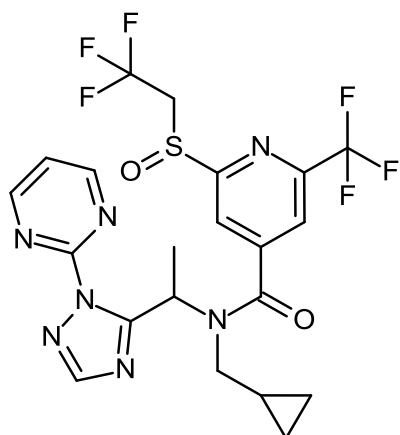
(Compuesto P53)

A una disolución de N-(ciclopropilmetil)-2-metilsulfanil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (0.050 g, 0.11 mmol) en diclorometano (2.2 ml) a 0°C, bajo argón, se le añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0.051 g, 0.23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y luego se extinguió con disol. sat. de tiosulfato de sodio e hidróxido de sodio 1M. Se agitó la mezcla durante 30 min y luego se extrajo la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas (2x) con hidróxido de sodio 1 M, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-2-metilsulfonil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ : -0.11 - 0.07 (m, 2 H) 0.39 (ddt, J=12.97, 8.65, 4.45, 4.45 Hz, 2 H) 0.76 - 0.86 (m, 1 H) 1.80 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.18 (s, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 6.15 - 6.27 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 8.14 - 8.17 (m, 1 H) 8.87 - 8.94 (m, 2 H)

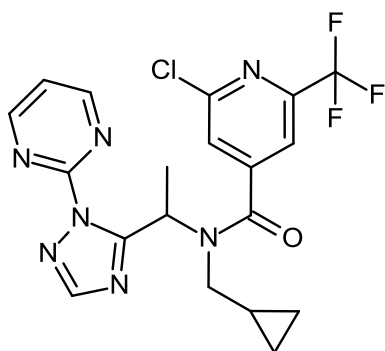
LC-MS (método 1): TR 0.85, m/z = 496 (M+H⁺).

Ejemplo 21: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfinil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P57)



(Compuesto P57)

Etapa A: Preparación de 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

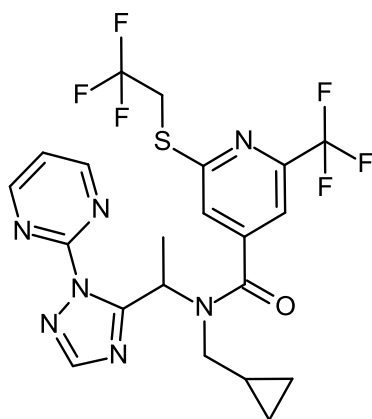


Se preparó el compuesto deseado usando ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.17 - 0.13 (m, 2 H) 0.39 (ddd, $J=17.98$, 9.08, 4.54 Hz, 2 H) 0.74 - 0.92 (m, 1 H) 1.78 (d, $J=7.08$ Hz, 3 H) 2.76 - 3.39 (m, 2 H) 6.01 - 6.41 (m, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.61 - 7.64 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.90 (d, $J=4.72$ Hz, 2 H)

LC-MS (método 1): TR 0.94, m/z = 452 ($M+H^+$).

Etapa B: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida



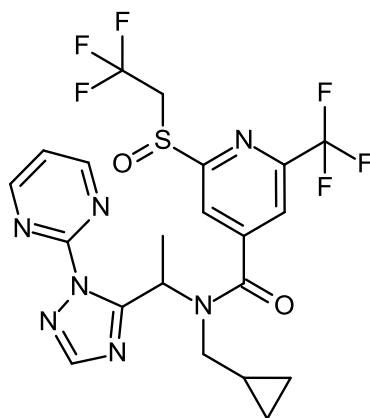
Se cargó un vial con 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (0.1 g, 0.2213 mmol), 2,2,2-trifluoroetanotiol (0.03246 g, 0.02487 mL, 0.2656 mmol), dicarbonato de potasio (0.06271 g, 0.4537 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción bajo radiación de microondas a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5x), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida.

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.18 - 0.16 (m, 2 H) 0.37 (ddd, $J=13.31, 8.95, 4.45$ Hz, 2 H) 0.78 (s a, 1 H) 1.76 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 3.09 - 3.37 (m, 2 H) 4.21 (c, $J=10.17$ Hz, 2 H) 6.20 (d a, $J=2.91$ Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.59 (t, $J=4.90$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.86 (d a, $J=4.72$ Hz, 2 H)

LC-MS (método 1): TR 1.06, m/z = 532 ($M+H^+$).

Etapas C: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-

trifluoroetilsulfinil)-6-(trifluorometil)piridin-4-
carboxamida (compuesto P57)



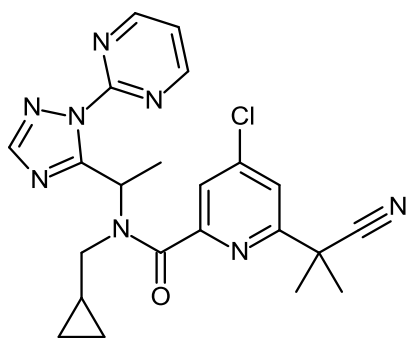
(Compuesto P57)

Se preparó el compuesto deseado usando N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida y las condiciones descritas para el compuesto P26 (etapa B) para proporcionar N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfinil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.20 - 0.12 (m, 2 H) 0.21 - 0.52 (m, 2 H) 0.77 (s a, 1 H) 1.78 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 3.01 - 3.40 (m, 2 H) 4.00 - 4.15 (m, 1 H) 4.18 - 4.30 (m, 1 H) 6.18 (d a, $J=1.09$ Hz, 1 H) 7.60 (t, $J=4.81$ Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 7.95 (d, $J=13.62$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.89 (t, $J=4.18$ Hz, 2 H)

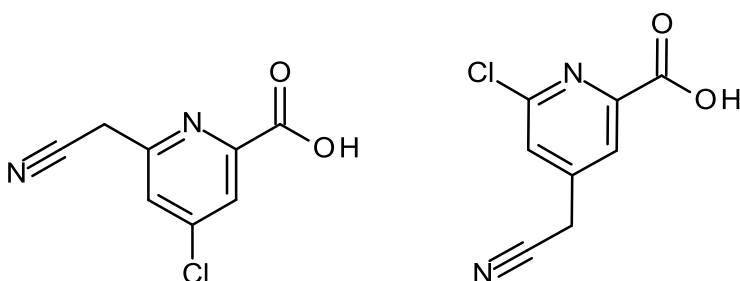
LC-MS (método 1): TR 0.95, m/z = 548 ($M+H^+$).

Ejemplo 22: Preparación de 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (compuesto P28)



(Compuesto P28)

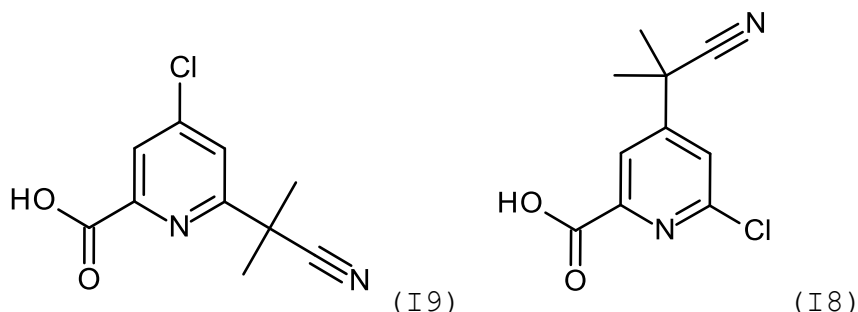
Etapa A: Preparación de ácido 4-cloro-6-
(cianometil)piridin-2-carboxílico y ácido 6-cloro-4-
(cianometil)piridin-2-carboxílico



Se diluyó butil-litio (2.5 M/L en THF) (3.9 mL, 9.77 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y se enfrió hasta -78°C bajo argón. Se añadió gota a gota acetonitrilo (0.548 mL, 10.4 mmol) y se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Se añadió una disolución de ácido 4,6-dicloropiridin-2-carboxílico (0.250 g, 1.30 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción 2 horas a -78°C y luego 1 hora a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con metanol seguido por un NaHCO_3 acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con diclorometano (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar una mezcla de ácido 4-cloro-6-(cianometil)piridin-2-carboxílico y ácido 6-cloro-4-(cianometil)piridin-2-carboxílico como un aceite amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa.

LC-MS (método 1): TR 0.51, $m/z = 197$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa B : Preparación de ácido 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico (I9) y ácido 6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico (I8)



A una mezcla de ácido 4-cloro-6-(cianometil)piridin-2-carboxílico y ácido 6-cloro-4-(cianometil)piridin-2-carboxílico (250 mg, 1.27 mmol) en acetonitrilo (2.54 mL) se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0.820 g, 2.54 mmol) y yodometano (0.379 g, 2.67 mmol). Se agitó la disolución 30 min a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (al 50% en agua) (0.671 mL, 12.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 5M y se extrajo con diclorometano (3x), se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico (producto intermedio I9) y ácido 6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico (producto intermedio I8) que pudieron separarse.

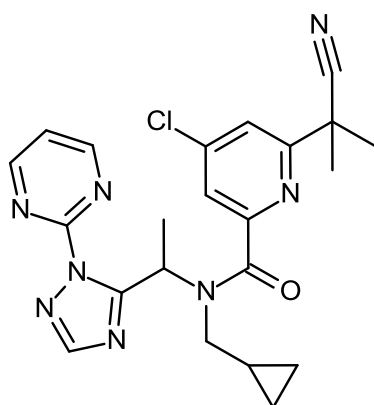
Producto intermedio I9: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1.82 (s, 6 H) 7.84 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 0.75, m/z = 225 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Producto intermedio I8: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1.78 (s, 6 H) 7.69 (s, 1 H) 8.18 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H)

LC-MS (método 1): TR 0.66, m/z = 225 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa C: Preparación de 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (compuesto P28)

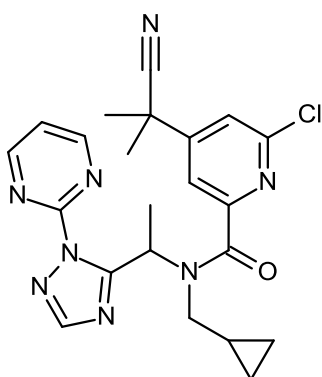


(Compuesto P28)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

LC-MS (método 1): TR 0.91, m/z = 451 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 23: Preparación de 6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (compuesto P27)

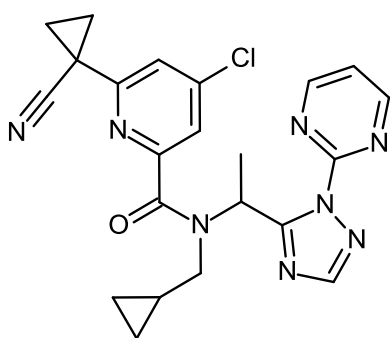


(Compuesto P27)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

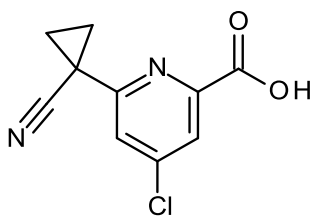
LC-MS (método 1): TR 0.90, m/z = 451 ($M+H^+$).

Ejemplo 24: Preparación de 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (compuesto P29)



(Compuesto P29)

Etapa A: Preparación de ácido 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)piridin-2-carboxílico (I10)



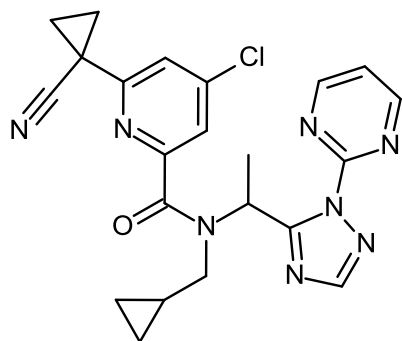
(I10)

A una disolución de ácido 4-cloro-6-(cianometil)piridin-2-carboxílico (0.182 g, 0.926 mmol) (preparado en la etapa A para el compuesto P28) en acetonitrilo (1.85 mL) se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0.298 g, 0.926 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.183 g, 0.972 mmol). Se agitó la disolución 30 min a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio (al 50% en agua) (0.244 mL, 4.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de

etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con diclorometano (3x), se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificaron los productos en bruto combinados mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)piridin-2-carboxílico.

LC-MS (método 1): TR 0.61, $m/z = 223$ ($M+H^+$).

Etapla B : Preparación de 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida (compuesto P29)

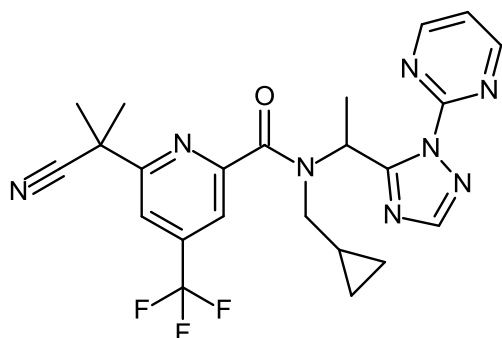


(Compuesto P29)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)piridin-2-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

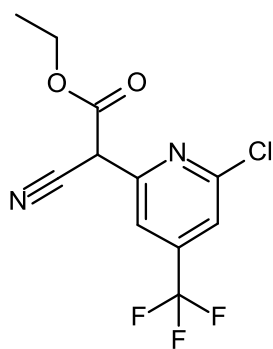
LC-MS (método 1): TR 0.88, $m/z = 449$ ($M+H^+$).

Ejemplo 25: Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (compuesto P31)



(Compuesto P31)

Etapa A: Preparación de 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-ciano-acetato de etilo



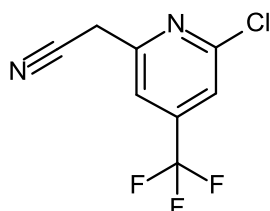
Se enfrió una suspensión de hidruro de sodio sodio (1.80 g, 45.1 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (12.0 mL) hasta 8 °C, y se añadió gota a gota cianoacetato de etilo (4.90 mL, 45.1 mmol) a lo largo de 40 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos hasta que no se desprendió gas, luego se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-6-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (3.00 g, 15.0 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (3.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se extinguió el medio de reacción a 0°C mediante adición lenta de agua. Entonces se acidificó con disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta alcanzar pH 3-4 y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto

mediante cromatografía sobre gel de sílice. Se trituro el producto resultante en dietil éter frío y se filtró. Se lavó la torta de prensado sólida con dietil éter frío y se secó para proporcionar 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-ciano-acetato de etilo como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 14.50 (1 H, s), 7.40 (1 H, m), 6.65 (1 H, t, $J=1.65$ Hz), 4.27 - 4.37 (3 H, c, $J=6.97$ Hz), 1.32 - 1.40 (3 H, t, $J=6.97$ Hz).

LC-MS (método 1): TR 0.98, m/z = 291 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Etapa B : Preparación de 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo

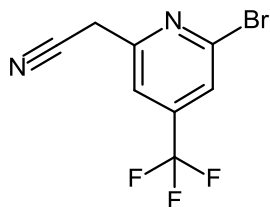


A una suspensión de 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-ciano-acetato (1.00 g, 3.42 mmol) en etanol (6.49 mL) se le añadió ácido clorhídrico 6 N en agua (10.3 mL, 61.5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas y luego se permitió que la temperatura alcanzara temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo (0.5623 g, 2.549 mmol) como un aceite amarillo claro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.63 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 4.02 (2 H, s).

LC-MS (método 1): TR 0.88, m/z = 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

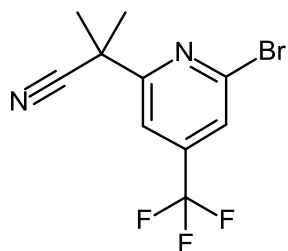
Etapa C: Preparación de 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo



A una disolución de 2-[6-cloro-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo (0.562 g, 2.55 mmol, 1.00 equiv.) en propionitrilo (2.55 mL) se le añadió gota a gota trimetilbromosilano (0.804 g, 0.693 mL, 5.10 mmol, 2.00 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 16h, luego se permitió que alcanzara temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo como un aceite naranja.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.73 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 4.03 (2 H, s).

Etapa D : Preparación de 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-metil-propanonitrilo

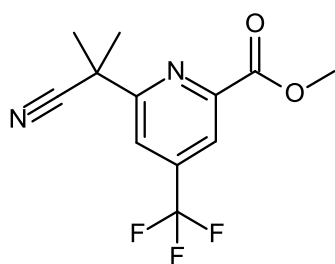


Se enfrió una disolución de 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo (0.250 g, 0.943 mmol) en dimetilsulfóxido (1.89 mL) hasta 8°C. Entonces se añadió en porciones hidruro de sodio (0.113 g, 2.83 mmol) a lo largo de 2 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos hasta que no se desprendió gas,

entonces se añadió gota a gota yodometano (0.177 mL, 2.83 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1h 15 minutos. Entonces se extinguió cuidadosamente a 8°C mediante adición lenta de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-metil-propanonitrilo como un aceite amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.79 (1 H, d, $J=0.73$ Hz), 7.69 (1 H, s), 1.80 (6 H, s).

Etapas E : Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo



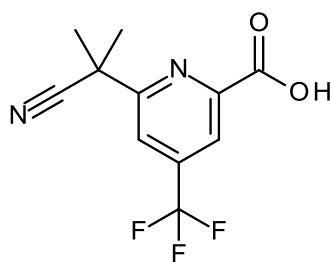
Se cargó un autoclave a temperatura ambiente, bajo argón, con acetato de paladio(II) (0.00234 g, 0.0102 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.0111 g, 0.0136 mmol), dppf (0.00585 g, 0.0102 mmol), 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-metil-propanonitrilo (0.100 g, 0.341 mmol), metanol previamente desgasificado (3.5 mL) y trietilamina (0.0976 mL, 0.699 mmol). Se cerró el autoclave, se purgó con argón, luego con monóxido de carbono. Se agitó la mezcla de reacción a 100°C bajo 5 bares de presión de monóxido de carbono durante 4.5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta sólida con acetato de etilo y se vertió el

filtrado en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo en
5 bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato como un aceite amarillo claro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.27 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, $J=0.73$ Hz), 4.04 (3 H, s), 1.85 (6 H, s).

LC-MS (método 1): TR 0.96 min, m/z = 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapla F: Preparación de ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (I12)



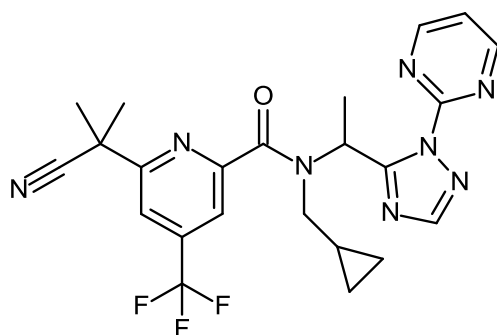
(I12)

A una disolución de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato (0.083 g, 0.30 mmol) en tetrahidrofurano (0.91 mL) y agua (0.46 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0.013 g, 0.30 mmol) y se agitó la disolución amarilla clara resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidificó la mezcla de
25 reacción con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico como
30 una goma amarilla clara.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.46 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 1.88 (6 H, s)

LC-MS (método 1): TR 0.80 min, $m/z = 257$ ($M-H^+$).

Etapa G : Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (compuesto P31)

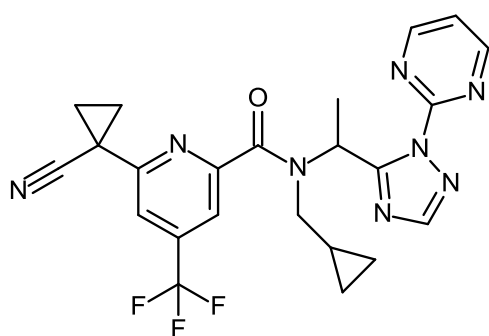


(Compuesto P31)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico y la condición descrita para el compuesto P2 (etapa E).

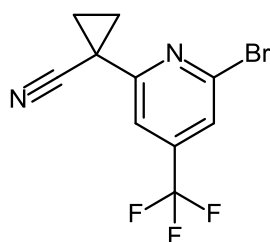
LC-MS (método 1): TR 0.95 min, $m/z = 485$ ($M+H^+$).

Ejemplo 26: Preparación de 6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (compuesto P33)



(Compuesto P33)

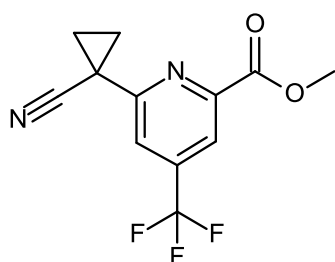
Etapa A: Preparación de 1-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



5
10
15
20
A una disolución de 2-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]acetonitrilo (preparado en la etapa C para el compuesto P31), (0.364 g, 1.37 mmol) diluido en dimetilsulfóxido (4.81 mL) a 8°C se le añadió hidruro de sodio (0.165 g, 4.12 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos hasta que no se desprendió gas, entonces se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0.179 mL, 2.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Entonces, se extinguió cuidadosamente la mezcla de reacción a 8°C con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x), salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo como un sólido blanco .

1H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 7.88 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 1.88 - 1.94 (2 H, m), 1.82 - 1.87 (2 H, m).

25
LC-MS (método 1): TR 1.06 min, m/z = 291/293 (M+H⁺).
Etapa B: Preparación de 6-(1-cianociclopropil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo

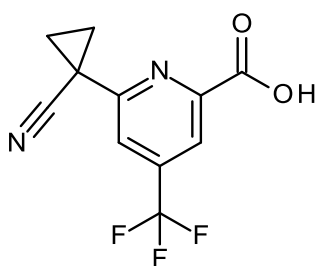


Se preparó el compuesto deseado usando 1-[6-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa E).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 8.17 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J=0.73 Hz), 4.00 (3 H, s), 1.95 - 2.04 (2 H, m), 1.80 - 1.93 (2 H, m).

LC-MS (método 1): TR 0.94 min, m/z = 271 (M+H⁺).

Etapa C: Preparación de ácido 6-(1-cianociclopropil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (I14)



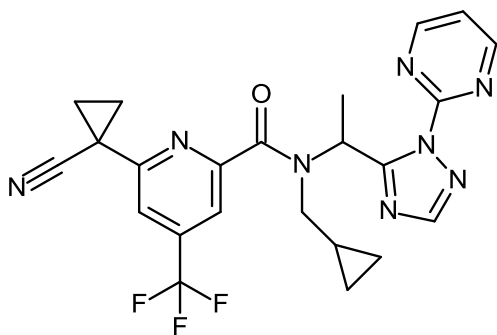
(I14)

Se preparó el compuesto deseado usando 6-(1-cianociclopropil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa F).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 9.74 - 10.27 (1 H, s a), 8.37 (1 H, m), 8.17 (1 H, m), 1.97 - 2.04 (2 H, m), 1.88 - 1.96 (2 H, m).

LC-MS (método 1): TR 0.79 min, m/z = 257 (M+H⁺).

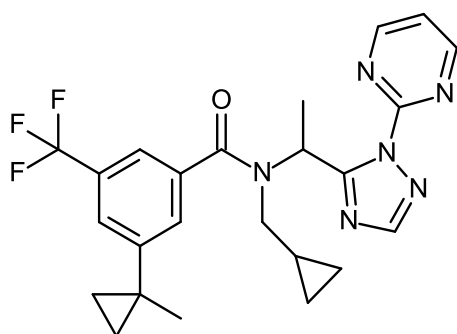
Etapa D : Preparación de 6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (compuesto P33)



(Compuesto P33)

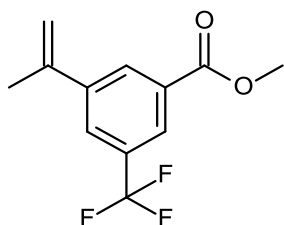
Se preparó el compuesto deseado usando ácido 6-(1-cianociclopropil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E). LC-MS (método 1): TR 0.94 min, m/z = 483 ($M+H^+$).

Ejemplo 27: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(1-metilciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P38)



(Compuesto P38)

Etapa A: Preparación de 3-isopropenil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

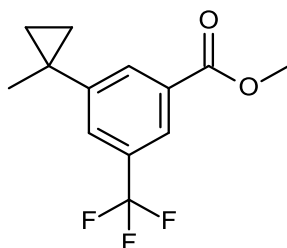


Se desgasificó una disolución de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (5.00 g, 17.3 mmol) en dimetoxietano (69.2 mL) bajo argón durante 5 minutos, luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.808 g, 0.692 mmol), seguido por éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (3.06 g, 3.42 mL, 17.3 mmol). Entonces se añadió gota a gota disolución 2 N de carbonato de sodio (7.35 g, 69.2 mmol) en agua (34.6 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 3.5 horas y luego se permitió que la temperatura alcanzara temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo (3x) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-isopropenil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.31 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 5.51 (1 H, t, $J=1.11$ Hz), 5.26 (1 H, t, $J=1.46$ Hz), 3.98 (3 H, s), 2.21 (3 H, dd, $J=1.47$, 0.73 Hz).

Etapa B : Preparación de 3-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



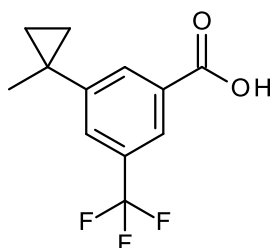
Se diluyó disolución de dietilzinc 1.0 M en hexanos (6.1 mL, 6.14 mmol) en diclorometano (3.4 mL) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Entonces, se añadió gota a gota una disolución de ácido trifluoroacético (0.473 mL, 6.14 mmol) en diclorometano (3.4 mL). Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos y se añadió gota a gota diyodometano (0.506 mL, 6.14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos, luego se añadió gota a gota una disolución de 3-isopropenil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.500 g, 2.05 mmol) en diclorometano (3.4 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió cuidadosamente con metanol, luego Disolución ac. sat. de NH_4Cl . Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3x) . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(1-metilciclopropil)-5-

(trifluorometil)benzoato de metilo como un aceite amarillo claro.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 8.09 (2 H, m), 7.68 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 1.46 (3 H, s), 0.88 - 0.97 (2 H, m), 0.83 - 0.88 (2 H, m).

Etapa C: Preparación de ácido 3-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico (I17)



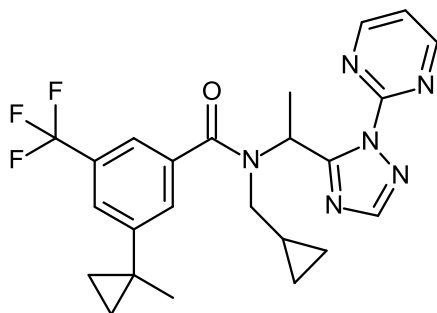
(I17)

Se preparó el compuesto deseado usando 3-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa F).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.17 (1 H, m), 8.16 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.91 - 0.98 (2 H, m), 0.79 - 0.90 (2 H, m).

LC-MS (método 1): TR 1.02 min, m/z = 243 (M-H^+).

Etapa D : Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(1-metilciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P38)



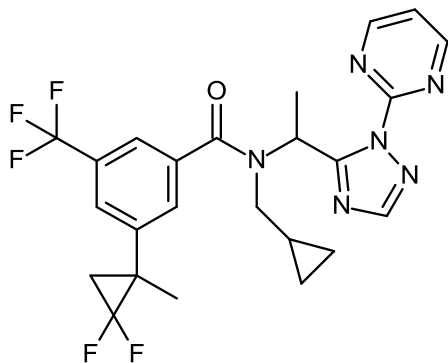
(Compuesto P38)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.05 - 0.03 (m, 1 H)
0.08 (dd a, $J=8.9$, 4.4 Hz, 1 H) 0.45 (ddt, $J=12.7$, 8.4, 4.3, 4.3 Hz, 2 H) 0.84 - 0.91 (m, 1 H) 0.92 - 0.98 (m, 4 H)
1.48 (s, 3 H) 1.88 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 3.19 (dd a, $J=15.0$, 6.1 Hz, 1 H) 3.34 (dd a, $J=14.9$, 6.0 Hz, 1 H) 6.34 (c, $J=6.9$ Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H)
7.69 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.95 (d, $J=4.9$ Hz, 2 H).

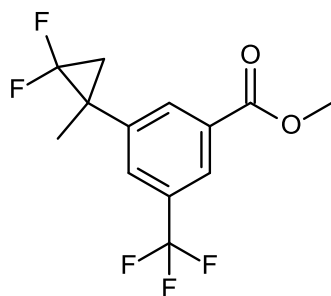
LC-MS (método 1): TR 1.07 min, m/z = 471 ($M+H^+$).

Ejemplo 28: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P44)



(Compuesto P44)

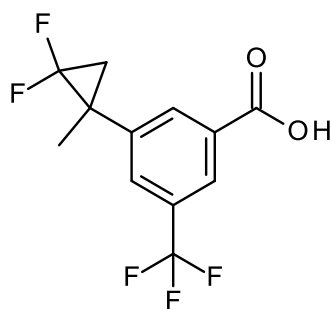
Etapa A: Preparación de 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



A una disolución de 3-isopropenil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (preparado en la etapa A para el compuesto P38) (0.500 g, 2.05 mmol) en tolueno (14.3 mL) se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0.0200 g, 0.0614 mmol) y trimetil(bromodifluorometilsilano) (0.478 mL, 3.07 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C durante 2 horas y luego se permitió que alcanzara temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/agua y se llevó a cabo la extracción con ciclohexano (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo como un aceite amarillo claro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.22 (1 H, t), 8.19 (1 H, t), 7.76 (1 H, t), 3.98 (3 H, s), 1.72-1.79 (1 H, m), 1.56 (3 H, s), 1.58-1.51 (1 H, m).

Etapa B : Preparación de ácido 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico (I21)



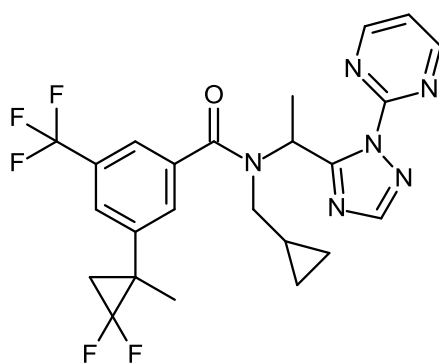
(I21)

Se preparó el compuesto deseado usando 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa F).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.31 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 1.75 - 1.81 (1 H, m), 1.60 (3 H, m), 0.54 - 1.60 (1 H, m).

LC-MS (método 1): TR 0.98 min, m/z = 279 ($\text{M}-\text{H}^+$).

5 Etapa C: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P44)

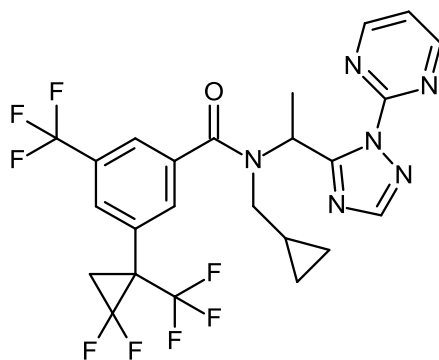


(Compuesto P44)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

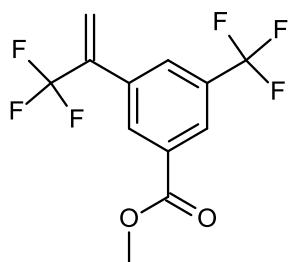
LC-MS (método 1): TR 1.04 min, m/z = 507 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 **Ejemplo 29:** Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P41)



(Compuesto P41)

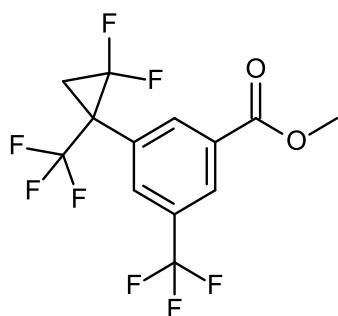
25 Etapa A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)vinil]benzoato de metilo



Se disolvió 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0.500 g, 1.68 mmol) en dimetoxietano (6.71 mL) y se desgasificó bajo argón durante 5 minutos. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.0784 g, 0.0671 mmol) seguido por 4,4,6-trimetil-2-[1-(trifluorometil)vinil]-1,3,2-dioxaborinano (0.348 mL, 1.68 mmol). Entonces se añadió gota a gota una disolución 2 N de carbonato de sodio (0.713 g, 6.71 mmol) en agua (3.36 mL). Se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C durante 3.5 horas y entonces se permitió que la temperatura alcanzara temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)vinil]benzoato de metilo como un líquido incoloro.

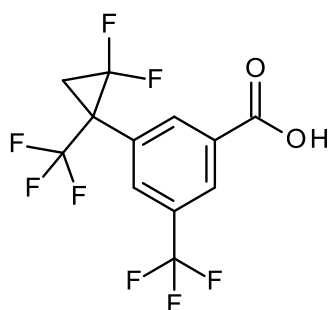
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 3.99 (s, 3 H) 5.92 (c, J=1.22 Hz, 1 H) 6.14 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.30 - 8.35 (m, 2 H)

Etapa B : Preparación de 3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



Se preparó el compuesto deseado usando 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)vinil]benzoato de metilmetilo y las condiciones descritas para el compuesto P44 (etapa A).
 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8.2 - 8.6 (m, 2 H) 7.9 (s, 1 H) 4.0 (s, 3 H) 2.5 (ddd, $J=12.56$, 8.89, 6.05 Hz, 1 H) 2.0 (dddt, $J=12.56$, 8.16, 3.12, 1.47, 1.47 Hz, 1 H)

Etapa C: Preparación de ácido 3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorometil)benzoico (I19)

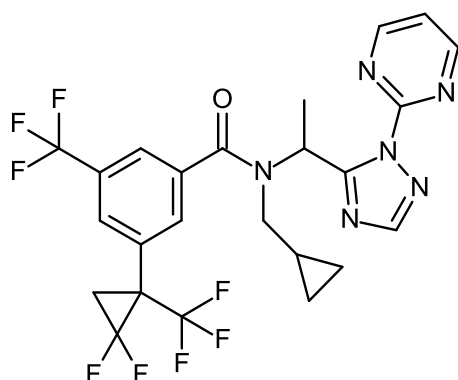


(I19)

Se preparó el compuesto deseado usando 3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa F).

LC-MS (método 1): TR 1.01 min, m/z = 333 (M-H^+).

Etapa D : Preparación de N-(ciclopropilmetil)-3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto 41)

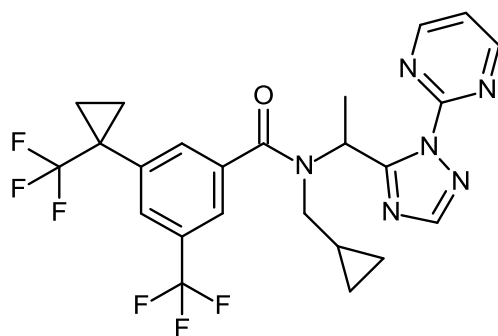


(Compuesto 41)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorometil)benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

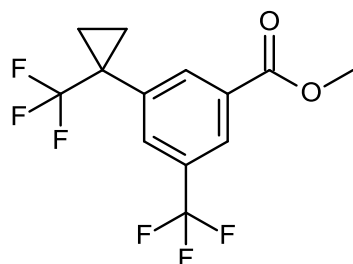
LC-MS (método 1): TR 1.06 min, $m/z = 561$ ($M+H^+$).

Ejemplo 30: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P45)



(Compuesto P45)

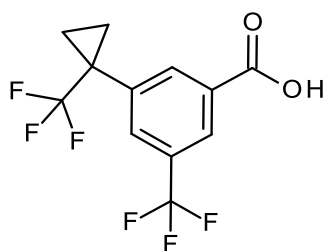
Etapa A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo



Se enfrió una disolución de 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)vinil]benzoato de metilo (preparado en la etapa A para el compuesto P41) (0.097 g, 0.33 mmol) en tetrahidrofurano (1.3 mL), bajo argón, hasta -78°C . Luego se añadieron tetrafluoroborato de difenil(metil)sulfonio (0.190 g, 0.65 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (1.3 mL, 1.3 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con disol. ac. de NH_4Cl y se extrajo (2x) con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas (2x) con agua seguido por salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo como un aceite incoloro.

LC-MS (método 1): TR 1.00 min, $m/z = 311$ ($\text{M}-\text{H}^+$).

Etapa B : Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico (I22)



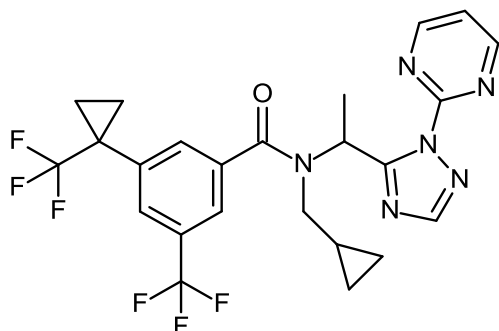
(I22)

Se preparó el compuesto deseado usando 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato y las condiciones descritas para el compuesto P31 (etapa F).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1.10 - 1.18 (m, 2 H)
1.21 - 1.35 (m, 1 H) 1.47 - 1.54 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H)
8.34 - 8.42 (m, 2 H)

LC-MS (método 1): TR 1.03 min, m/z = 297 ($M-H^+$).

Etapa C: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P45)

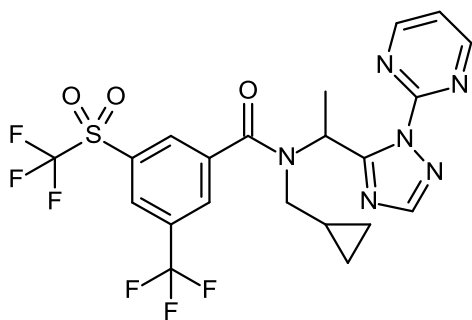


(Compuesto P45)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico y las condiciones descritas para el compuesto P2 (etapa E).

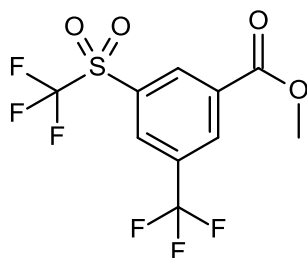
LC-MS (método 1): TR 1.09 min, m/z = 525 ($M+H^+$).

Ejemplo 31: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzamida (compuesto P89)



(Compuesto P89)

Etapa A: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo

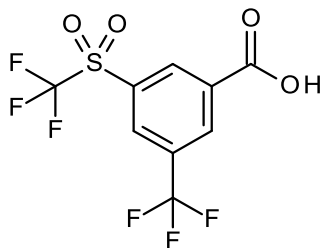


Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2.3 g, 11 mmol) en porciones a una disolución enfriada a 0°C de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo (preparado en la etapa A para el compuesto P26) (1.8 g, 5.3 mmol) en diclorometano (16 mL). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (2.3 g, 11 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró el precipitado formado. Se lavó el filtrado con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y con disolución sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 4.07 (s, 3 H) 8.43 - 8.51 (m, 1 H) 8.70 - 8.80 (m, 1 H) 8.84 - 8.91 (m, 1 H).

¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃, ppm) δ : -77.49 (s, 3 F) -62.96 (s, 3 F)

Etapla B: Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoico (I41)



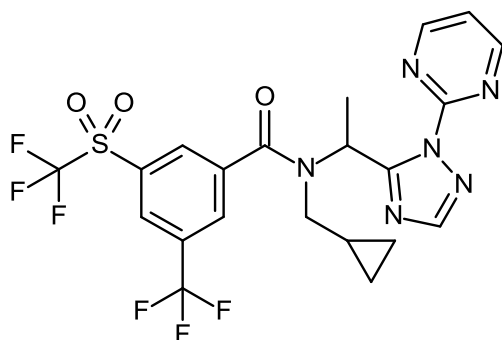
(I41)

Se cargó 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoate de metilo (1.8 g, 5.4 mmol) en un matraz y se disolvió en tetrahydrofurano (16 mL) y agua (11 mL). A esta mezcla se le añadió hidróxido de litio monohidratado (0.26 g, 11 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoico que se usó sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 8.68 (s, 2 H) 8.71 - 8.76 (m, 1 H) 13.33 - 15.22 (m, 1 H).

LC-MS (método 1): TR 0.98 min, m/z = 321 ($M-H^+$).

Etapas C: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzamida (compuesto 89)



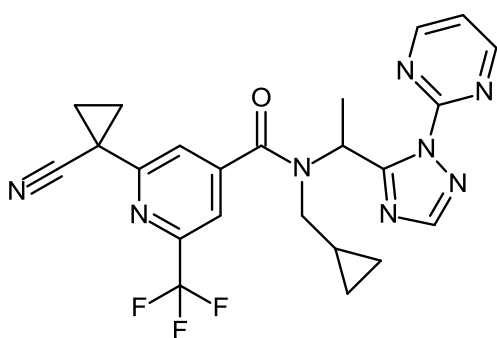
(Compuesto 89)

Se preparó el compuesto deseado usando ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoico y la condición descrita para el compuesto P2 (etapa E).

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : -0.19 - -0.10 (m, 1 H) - 0.06 (dd a, $J=8.81$, 4.27 Hz, 1 H) 0.29 - 0.39 (m, 2 H) 0.71 - 0.78 (m, 1 H) 1.78 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 3.13 (dd a,

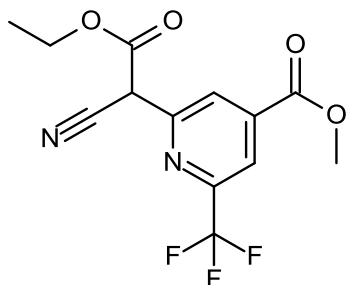
$J=15.26$, 6.18 Hz, 1 H) 3.23 (dd a, $J=15.26$, 5.99 Hz, 1 H)
6.19 – 6.27 (m, 1 H) 7.59 (t, $J=4.90$ Hz, 1 H) 8.08 – 8.20
(m, 3 H) 8.33 (s, 1 H) 8.87 (d, $J=4.90$ Hz, 2 H)
LC-MS (método 1): TR 1.03 min, $m/z = 549$ ($M+H^+$).

Ejemplo 32: Preparación de 2-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P32)



(Compuesto P32)

EtapA A: Preparación de 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo



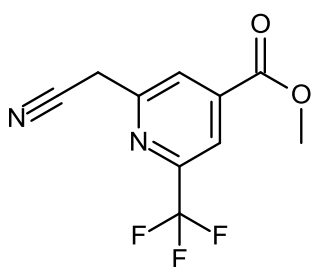
Se disolvió 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (1.05 g, 4.40 mmol) en dimetilsulfóxido (13.2 mL). Entonces se añadieron sucesivamente 2-cianoacetato de etilo (0.702 mL, 6.60 mmol), carbonato de potasio (1.535 g, 11.00 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0.145 g, 0.440 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante 1 hora a 90 °C y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la masa de reacción con 50 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo, se enfrió hasta 0-10 °C y se extinguió

lentamente con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a 50 °C. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en ciclohexano para proporcionar 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1.36 - 1.43 (m, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 4.34 (c, J = 7.58 Hz, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 14.46 - 14.67 (m, 1 H).

LC-MS (método 1): tiempo de retención 1.01 min, m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla B: Preparación de 2-(cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo

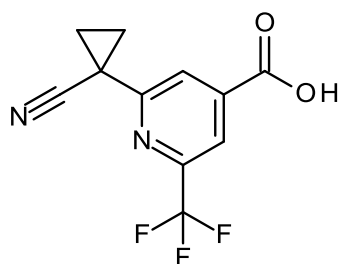


A una disolución de 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (0.800 g, 2.53 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se le añadió cloruro de sodio (0.299 g, 5.06 mmol) en agua (10 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas a 95 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo que se usó sin purificación adicional.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 4.05 (s, 3 H) 4.13 (s, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

LC-MS (método 1): tiempo de retención 0.89 min, m/z 243 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Etapa C: Preparación de ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (I13)

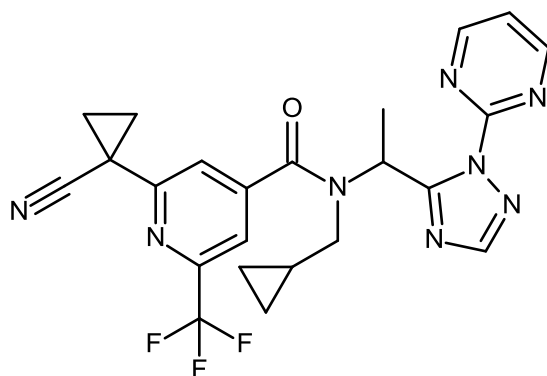


(I13)

Se disolvió 2-(cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (0.05 g, 0.20 mmol) en dimetilformamida (2 mL). Se añadió hidruro de sodio (24 mg, 0.61 mmol) a temperatura ambiente y la disolución incolora se convirtió en una suspensión púrpura oscura. Tras 10 min, se añadió 1,2-dibromoetano (0.02 mL, 0.24 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 15 min a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio a 0-5 °C y se diluyó con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ : 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 1.96 - 2.03 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 1.10 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 13.35 - 15.45 (m, 1 H).

Etapa D: Preparación de 2-(1-cianociclopropil)-N-
(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-
il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto
P32)

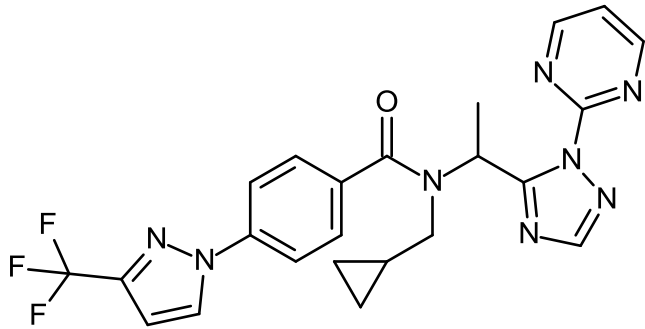
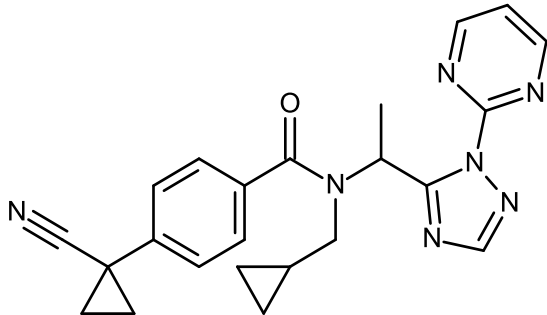


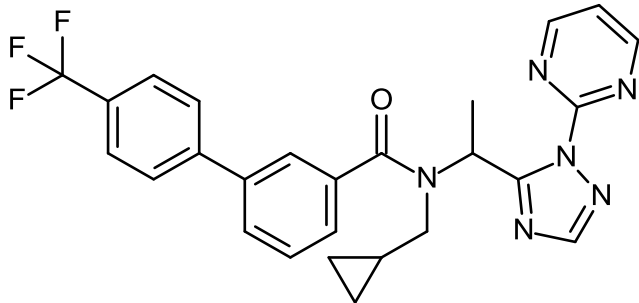
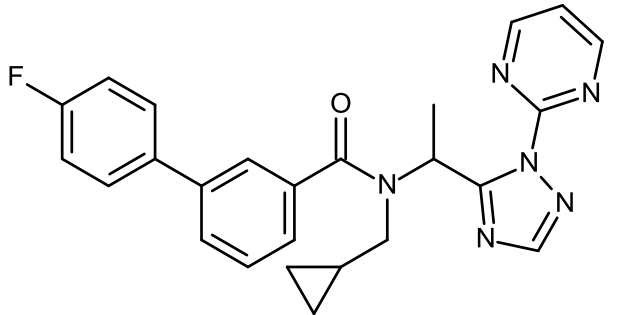
(Compuesto P32)

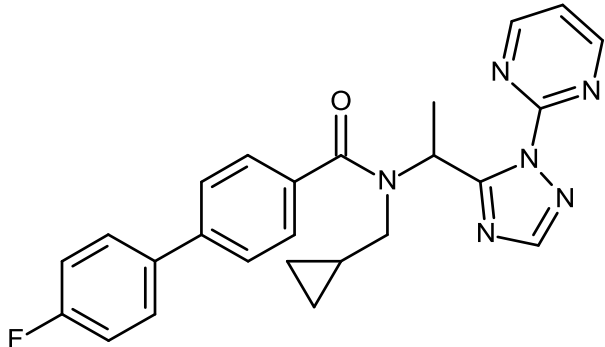
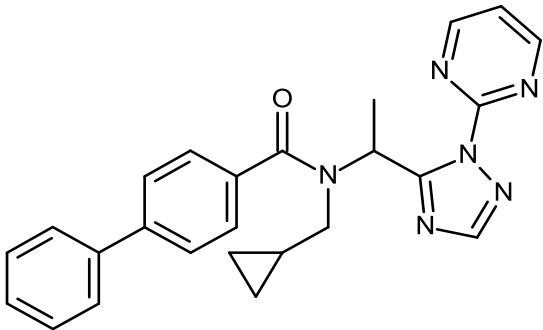
Se preparó el compuesto deseado usando ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico y la condición descrita para el compuesto P2 (etapa E).

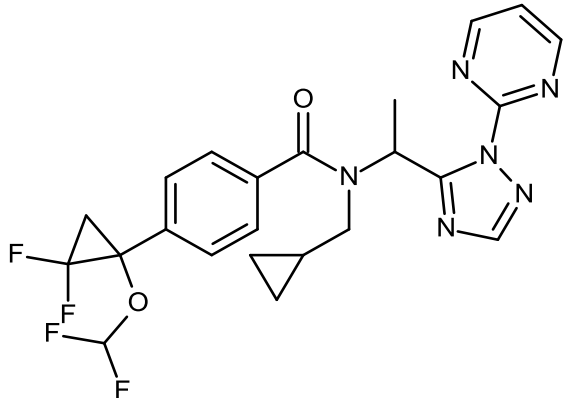
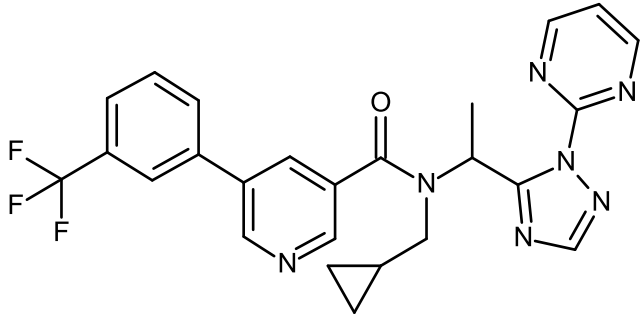
LC-MS (método 1): TR 0.96 min, $m/z = 483$ ($M+H^+$).

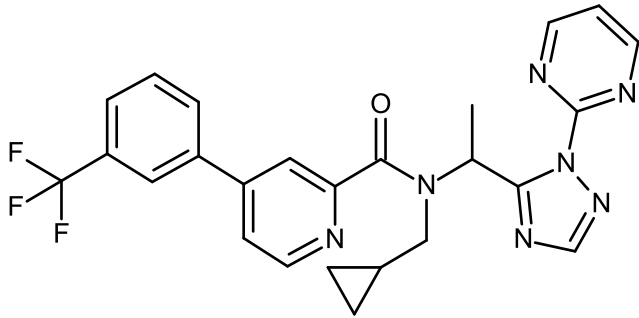
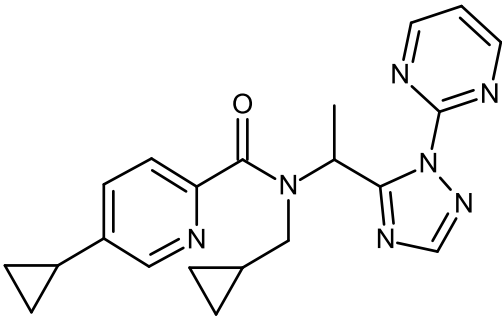
Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula I

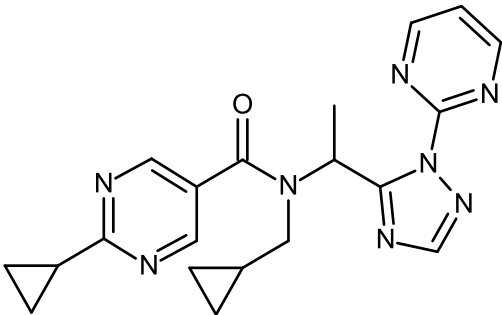
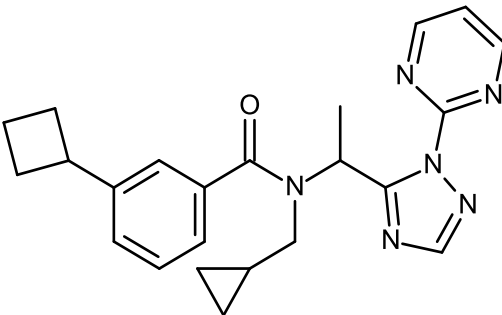
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P1	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]benzamida		0.94	483	1	
P2	4-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.83	414	1	

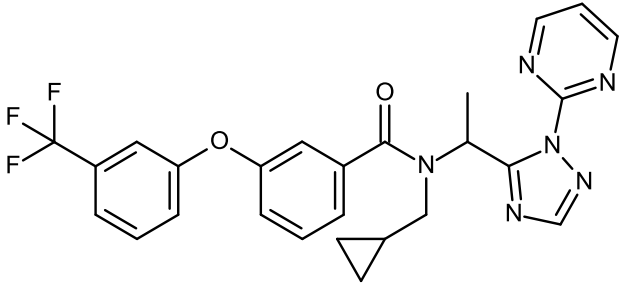
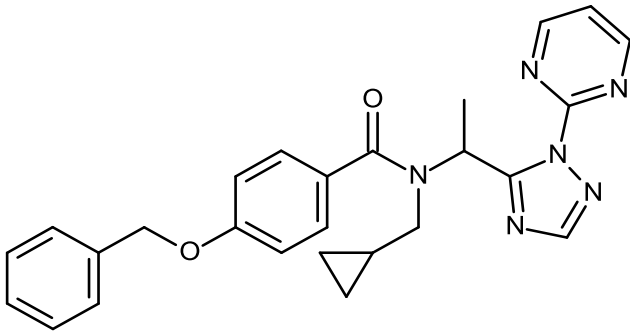
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P3	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida		1.07	493	1	
P4	N-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.99	443	1	

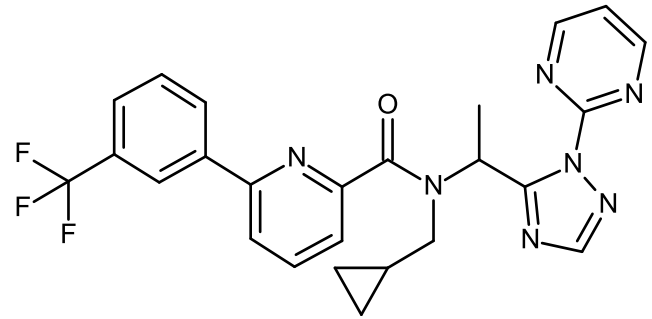
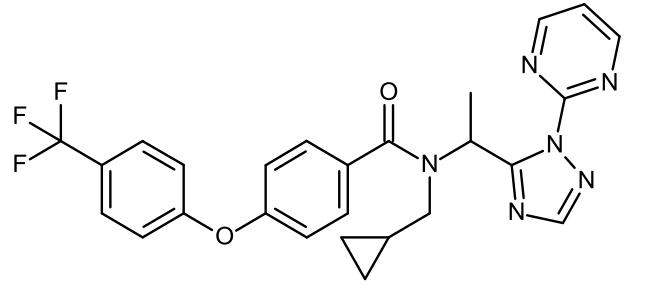
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P5	N-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.99	443	1	
P6	N-(ciclopropilmetil)-4-fenil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.56	425	2	

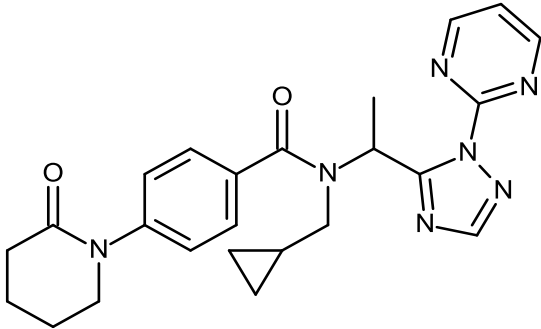
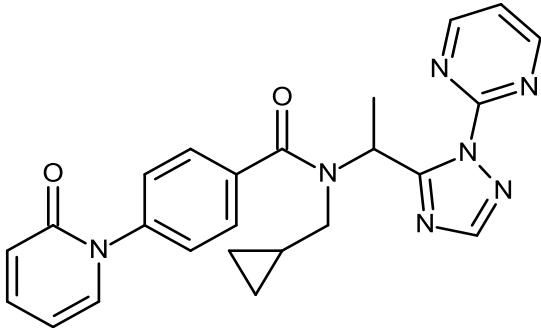
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P7	N-(ciclopropilmetil)-4-[1-(difluorometoxi)-2,2-difluoro-ciclopropil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.47	491	2	
P8	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-enil]		1.51	494	2	

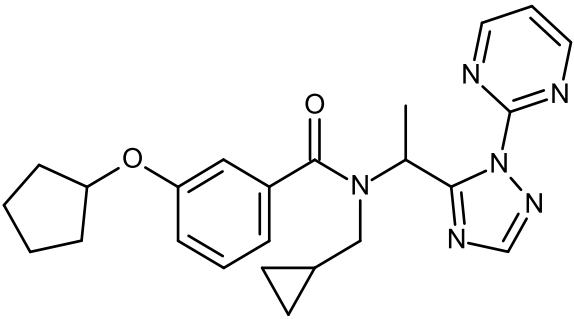
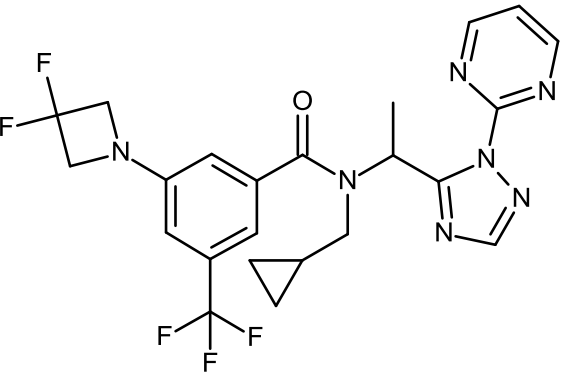
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
	carboxamida					
P9	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida		1.60	494	2	
P10	5-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida		1.25	390	2	

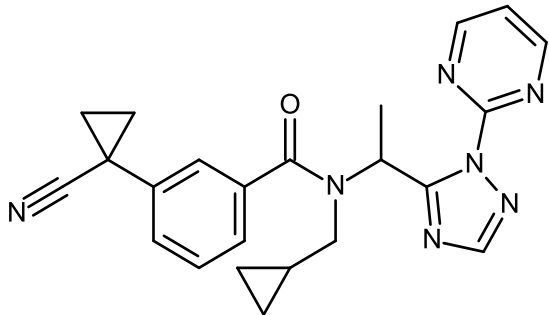
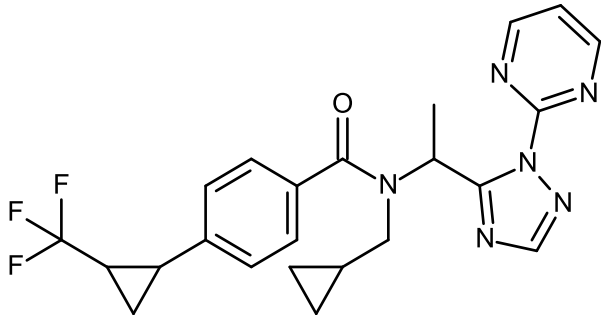
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P11	2-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]pirimidina-5-carboxamida		1.12	391	2	
P12	3-ciclobutil-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.57	403	2	

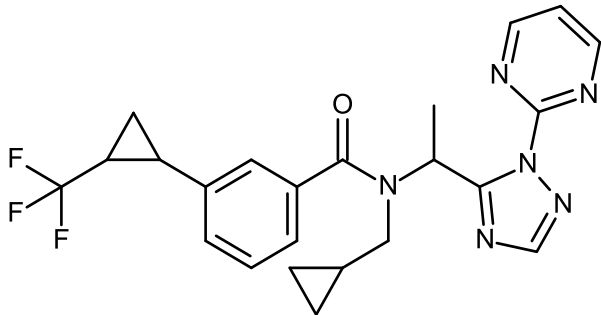
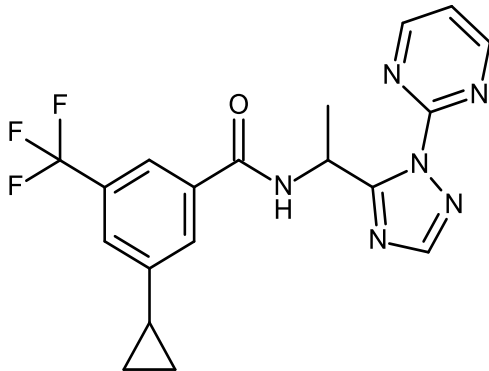
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P13	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida		1.74	509	2	
P14	4-benciloxi-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.57	455	2	

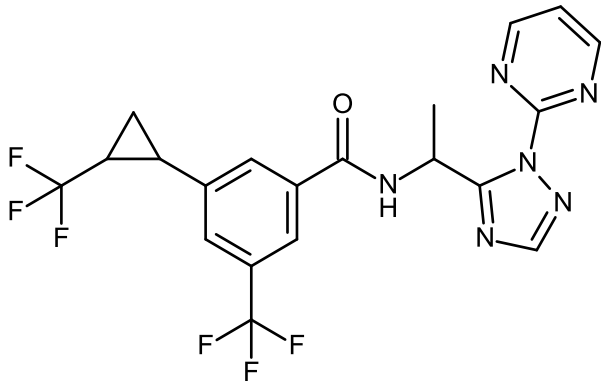
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P15	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-carboxamida		1.66	494	2	
P16	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida		1.76	509	2	

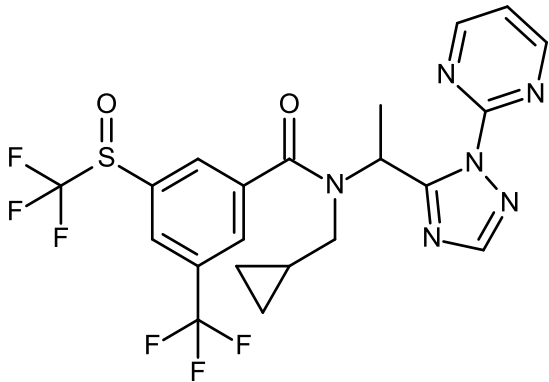
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P17	N-(ciclopropilmetil)-4-(2-oxo-1-piperidil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.09	446	2	
P18	N-(ciclopropilmetil)-4-(2-oxo-1-piridil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.01	442	2	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P19	3-(ciclopentoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		1.60	433	2	
P20	N-(ciclopropilmetil)-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.01	508	1	

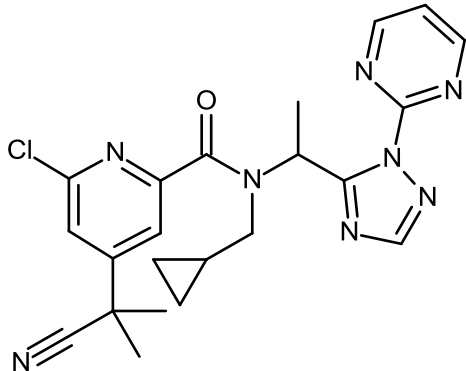
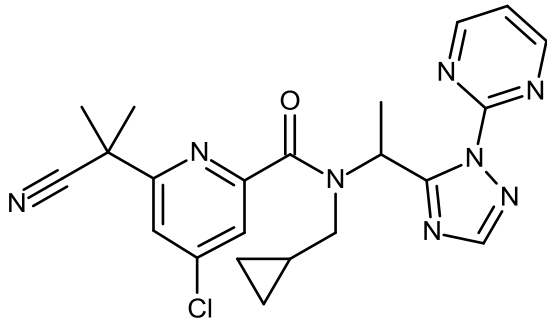
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P21	3-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.83	414	1	
P22	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		0.98	457	1	

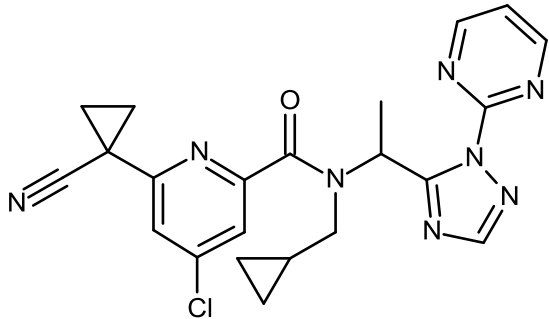
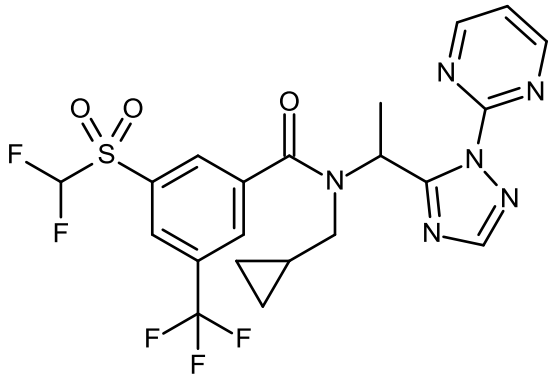
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P23	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		0.98	457	1	
P24	3-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		0.94	403	1	141 - 143 / ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ = 8.93 (2 H, d, J=4.77 Hz), 8.07 (1 H, s), 7.81 (1 H, m), 7.71 (1 H, m), 7.44 (1 H, m), 7.41 (2 H, m)

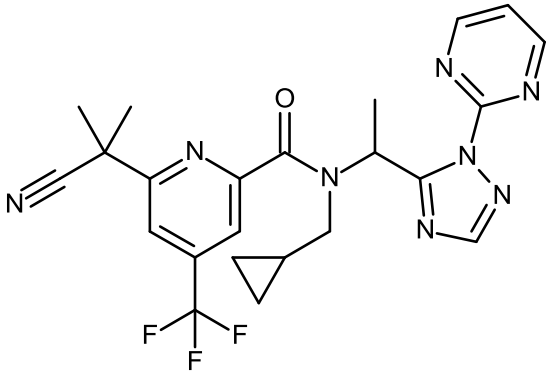
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						(1 H, t, J=4.77 Hz), 6.42 - 6.50 (1 H, m), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 1.71 (3 H, d, J=6.97 Hz), 1.06 - 1.12 (2 H, m), 0.78 - 0.83 (2 H, m).
P25	N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		0.99	471	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.26 - 1.33 (m, 2 H) 1.42 - 1.57 (m, 1 H) 1.61 (s, 1 H) 1.72 (d, J=6.97 Hz, 3 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.45 -

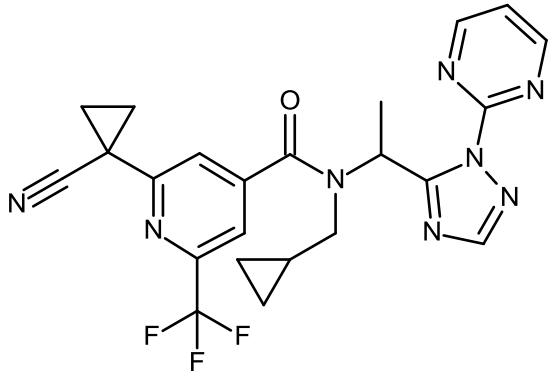
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						2.51 (m, 1 H) 6.42 - 6.50 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.94 (d, J=4.77 Hz, 2 H)
P26	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsu		0.98	533	1	1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm -0.21 - -0.10 (m, 1 H) -0.10 - 0.00 (m, 1 H) 0.30 - 0.38 (m, 2 H) 0.70 - 0.79 (m, 1 H) 1.80 (dd, J=6.90,

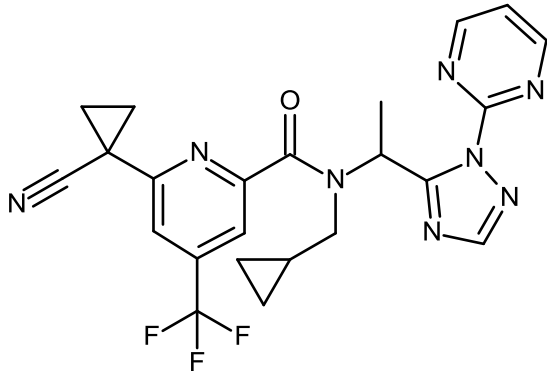
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
	lfinil)benzamida					1.27 Hz, 3 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.18 - 3.30 (m, 1 H) 6.26 (quin, J=7.04 Hz, 1 H) 7.60 (td, J=4.86, 1.91 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d a, J=4.54 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=2.18 Hz, 1 H) 8.22 (d a, J=5.45 Hz, 1 H) 8.88 (d, J=5.08 Hz, 2 H)

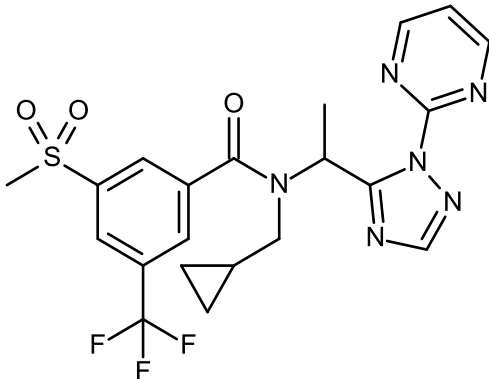
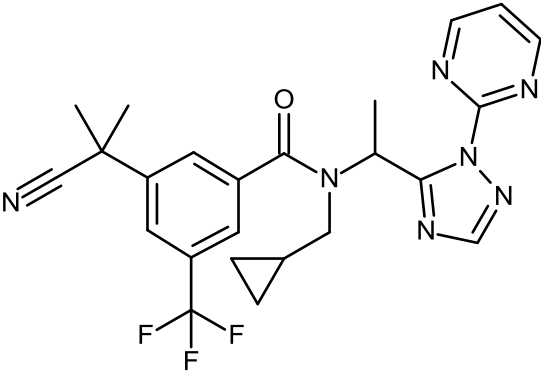
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P27	6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida		0.90	451	1	
P28	4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida		0.91	451	1	

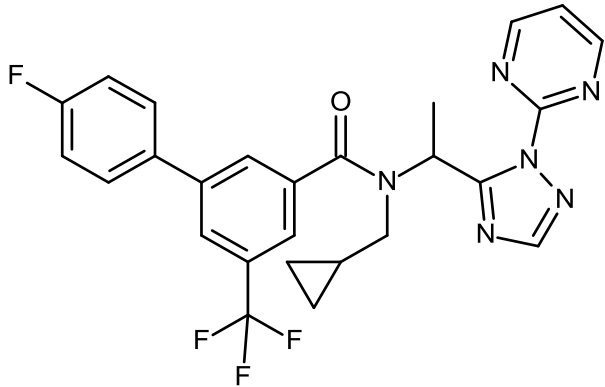
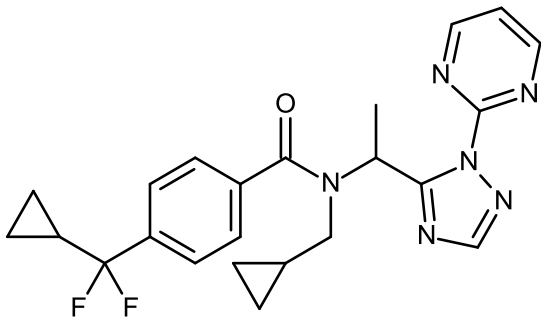
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P29	4-cloro-6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]piridin-2-carboxamida		0.88	449	1	
P30	N-(ciclopropilmetil)-3-(difluorometilsulfonyl)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b		1.48	531	1	

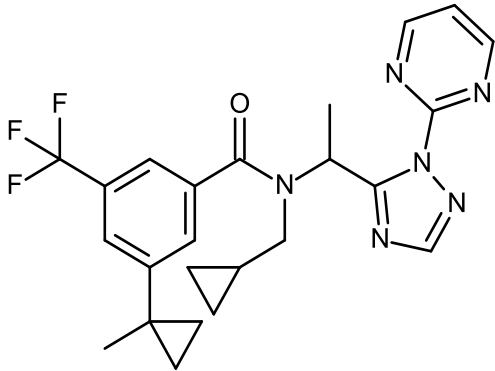
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
	enzamida					
P31	6-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida		0.95	485	1	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P32	2-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		0.96	483	1	

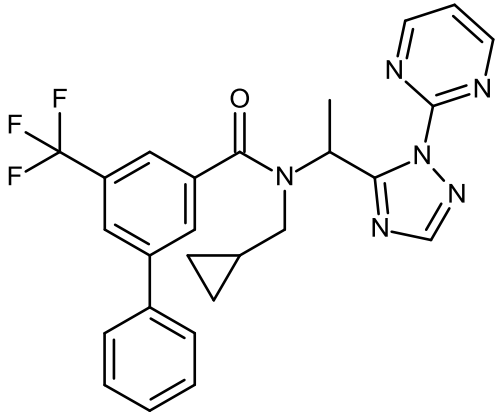
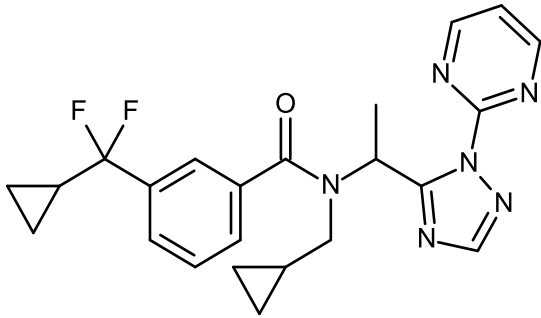
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P33	6-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida		0.94	483	1	

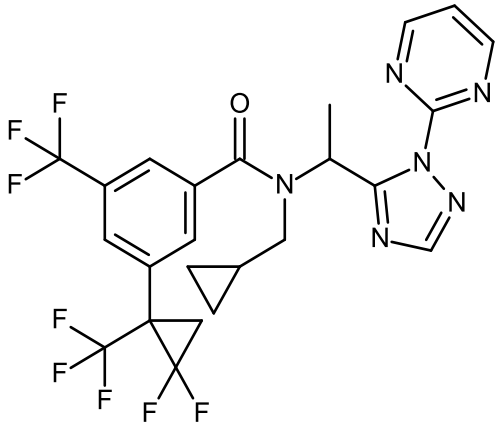
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P34	N-(ciclopropilmetil)-3-metilsulfonil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		0.85	495	1	
P35	3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b		0.96	484	1	

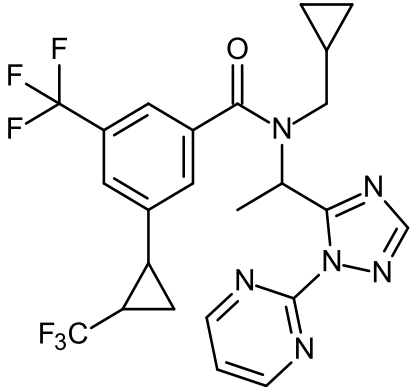
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
	enzamida					
P36	N-(ciclopropilmetil)-3-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		1.09	511	1	
P37	4-[ciclopropil (difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-		0.96	439	1	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P38	N-(ciclopropilmetil)-3-(1-metilciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.07	471	1	RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 0.05 - 0.03 (m, 1 H) 0.08 (dd a, J=8.9, 4.4 Hz, 1 H) 0.45 (ddt, J=12.7, 8.4, 4.3, 4.3 Hz, 2 H) 0.84 - 0.91 (m, 1 H) 0.92 - 0.98 (m, 4 H) 1.48 (s, 3 H) 1.88 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 3.19 (dd a, J=15.0, 6.1 Hz, 1 H) 3.34 (dd a,

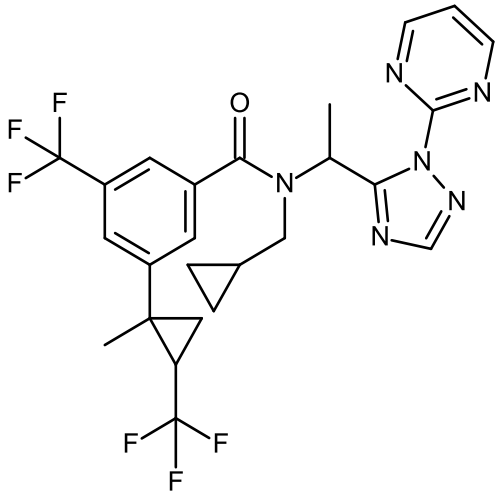
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						J=14.9, 6.0 Hz, 1 H) 6.34 (c, J=6.9 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.69 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.95 (d, J=4.9 Hz, 2 H) .

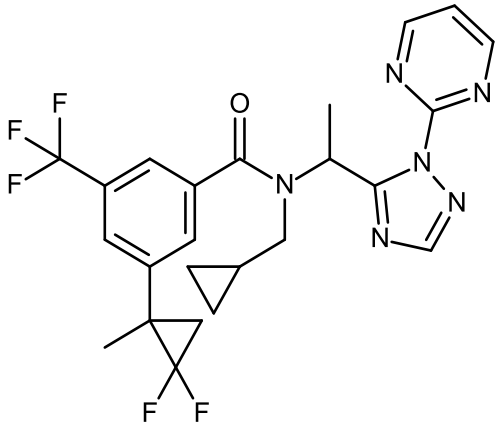
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P39	N-(ciclopropilmetil)-3-fenil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.08	493	1	
P40	3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.95	439	1	

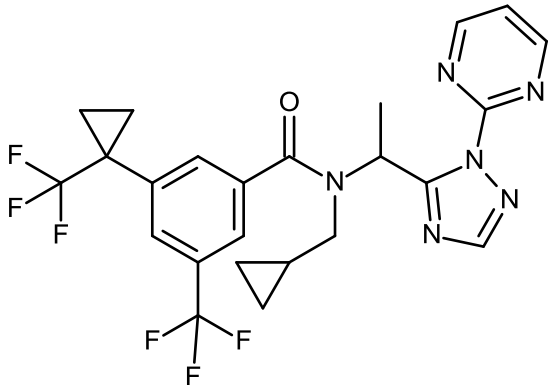
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P41	N-(ciclopropilmetil)-3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.06	561	1	

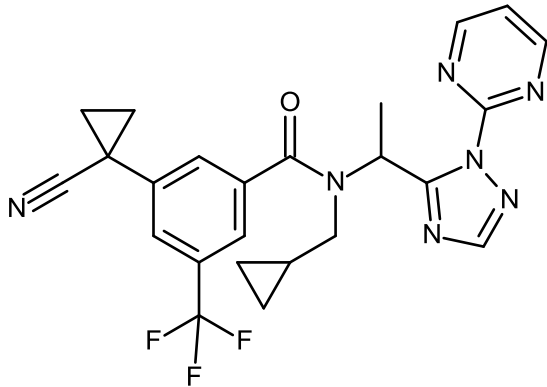
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P42	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		1.07	525	1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 0.19 - -0.06 (m, 1 H) -0.04 - 0.06 (m, 1 H) 0.27 - 0.41 (m, 2 H) 0.78 (s a, 1 H) 1.29 - 1.35 (m, 1 H) 1.37 - 1.47 (m, 1H) 1.77 (d, J=6.9 Hz, 3 H) 2.23 - 2.32 (m, 1 H) 2.53 - 2.58 (m, 1 H) 3.12 (dd a, J=15.1, 6.2 Hz, 1 H) 3.26 (dd a, J=14.8, 5.7 Hz,

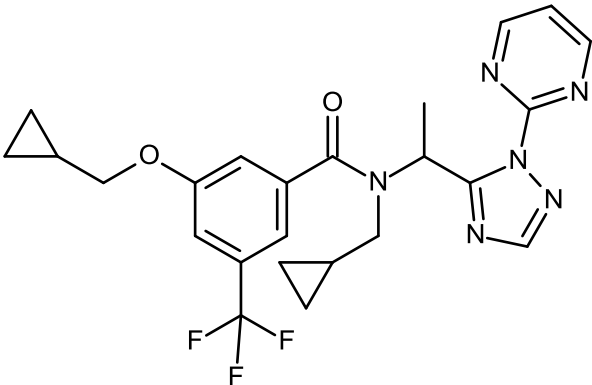
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						1 H) 6.22 (c, J=6.7 Hz, 1H) 7.19 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.57 (td, J=4.7, 3.2 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.84 (d, J=4.7 Hz, 2 H)

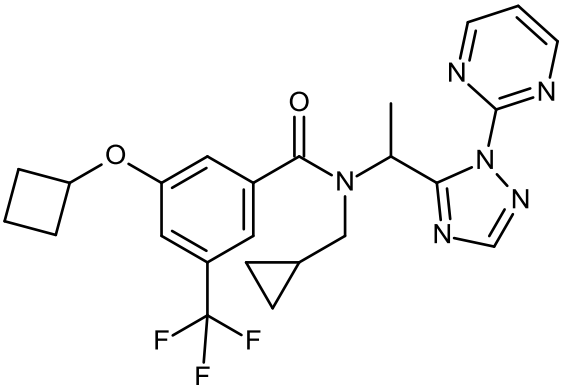
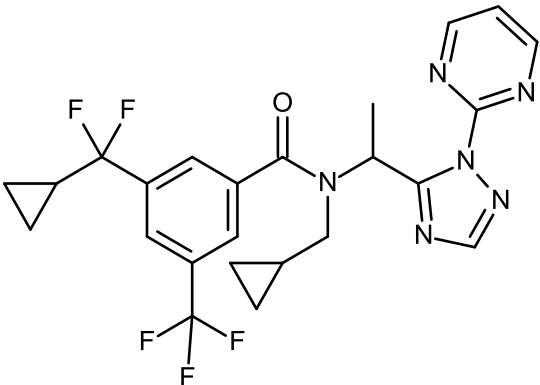
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P43	N-(ciclopropilmetil)-3-[1-metil-2-(trifluorometil)ciclopropil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.10	539	1	

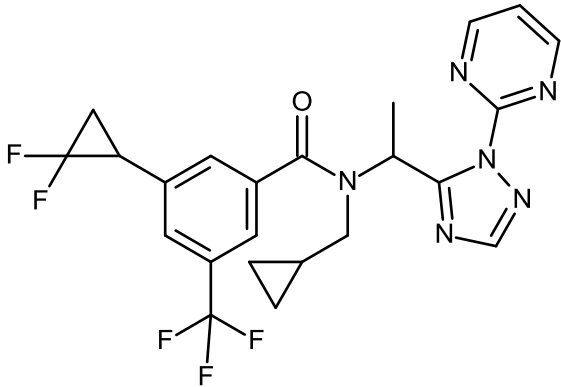
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P44	N-(ciclopropilmetil)-3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.04	507	1	

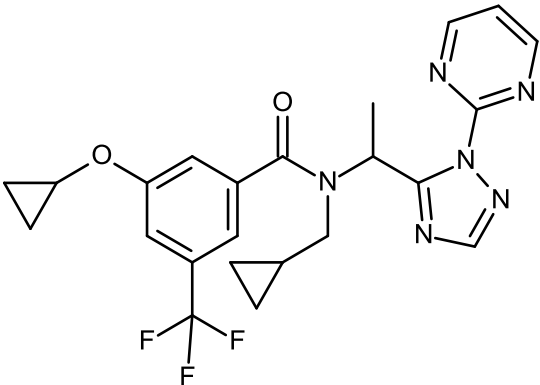
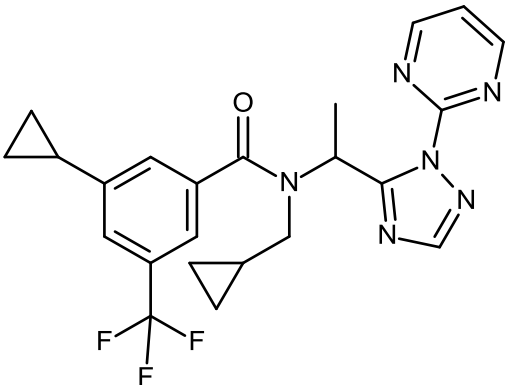
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P45	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		1.09	525	1	

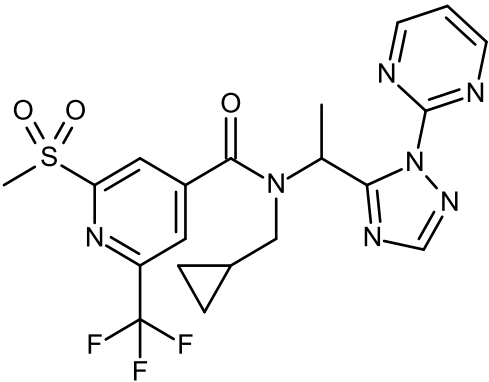
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P46	3-(1-cianociclopropil)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		0.94	482	1	

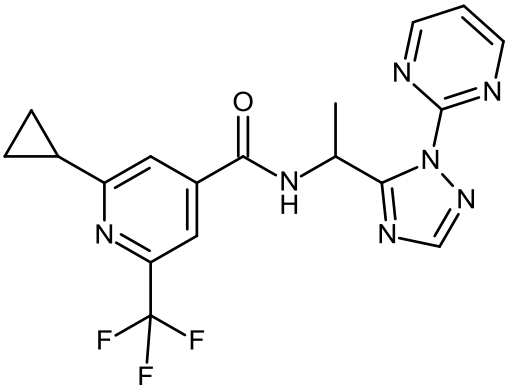
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P47	3-(ciclopropilmetoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.07	486	1	

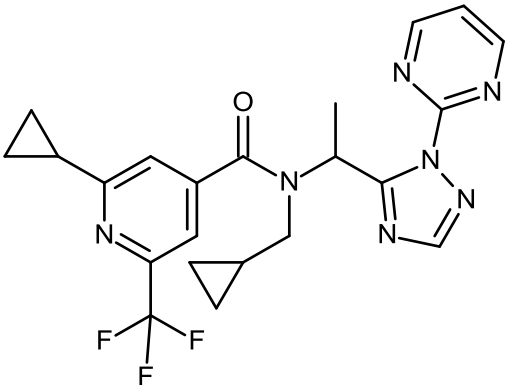
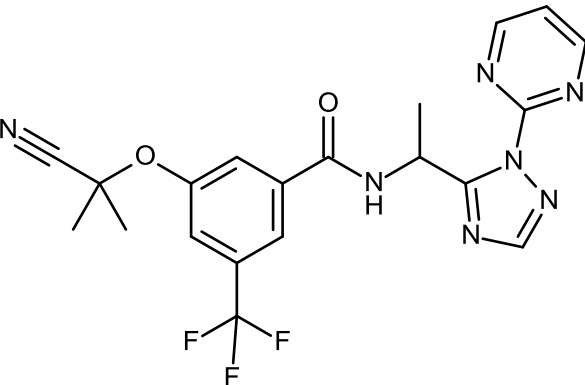
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P48	3-(ciclobutoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.08	487	1	
P49	3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b		1.06	507	1	

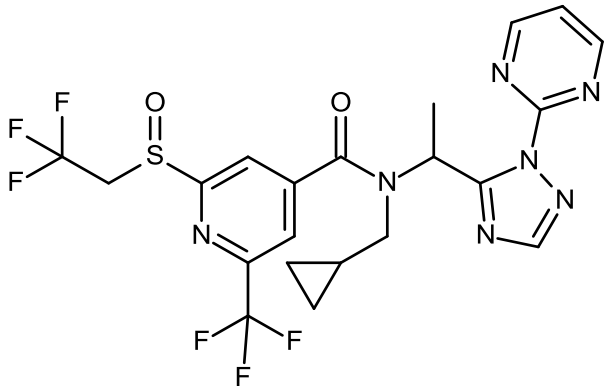
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
	enzamida					
P50	N-(ciclopropilmetil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		0.99	493	1	

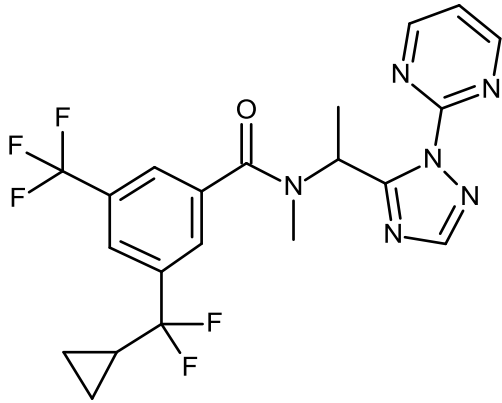
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P51	3-(ciclopropoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		1.02	473	1	
P52	3-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		1.02	457	1	

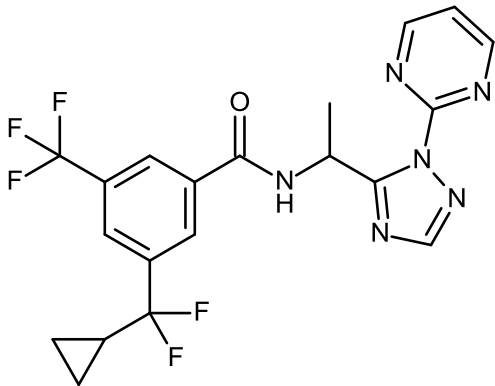
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P53	N-(ciclopropilmetil)-2-metilsulfonil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		0.85	496	1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 0.11 - 0.07 (m, 2 H) 0.39 (ddt, J=12.97, 8.65, 4.45, 4.45 Hz, 2 H) 0.76 - 0.86 (m, 1 H) 1.80 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.18 (s, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 6.15 - 6.27 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.01 - 8.05 (m, 1 H) 8.14 - 8.17 (m, 1 H) 8.87 - 8.94 (m, 2 H)

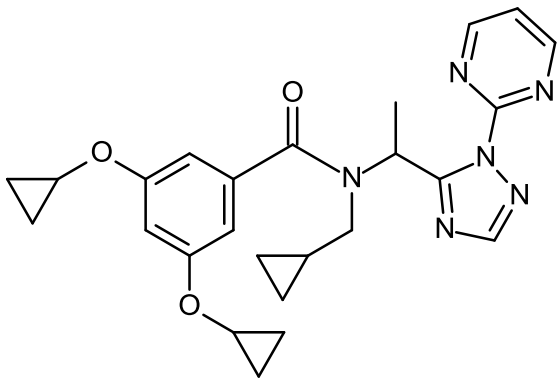
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P54	2-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		0.92	404	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.9 (d, J=5.13 Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 7.7 - 7.8 (m, 3 H) 7.4 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 6.4 - 6.6 (m, 1 H) 2.1 - 2.2 (m, 1 H) 1.7 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.2 - 1.3 (m, 3 H) 1.1 - 1.2 (m, 4 H) .

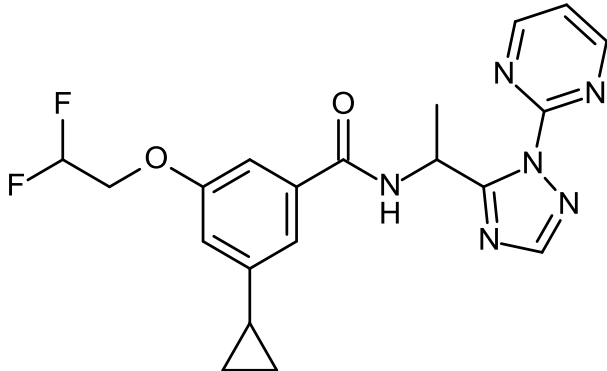
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P55	2-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		1.01	458	1	
P56	3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		0.89	446	1	188 - 190 / 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.65 (d, J=6.97Hz, 3 H) 1.74 (s, 6 H) 6.01 (t, J=6.97 Hz, 1 H) 7.55 - 7.70 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H)

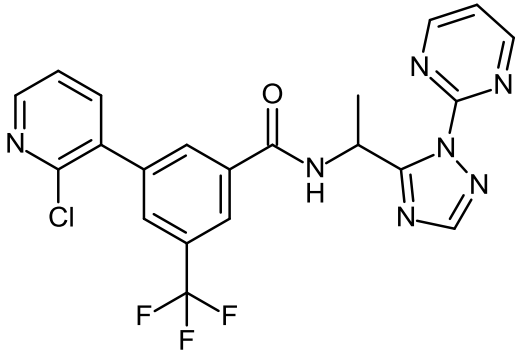
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						8.00 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.99 (d, J=5.14 Hz, 2 H) 9.39 (d, J=7.34 Hz, 1 H)
P57	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		0.95	548	1	1H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 0.20 - 0.12 (m, 2 H) 0.21 - 0.52 (m, 2 H) 0.77 (s a, 1 H) 1.78 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.01 - 3.40 (m, 2 H) 4.00 - 4.15 (m, 1 H) 4.18 - 4.30 (m, 1 H) 6.18 (d a,

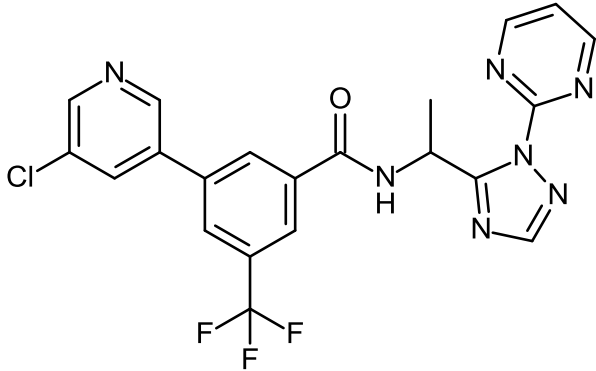
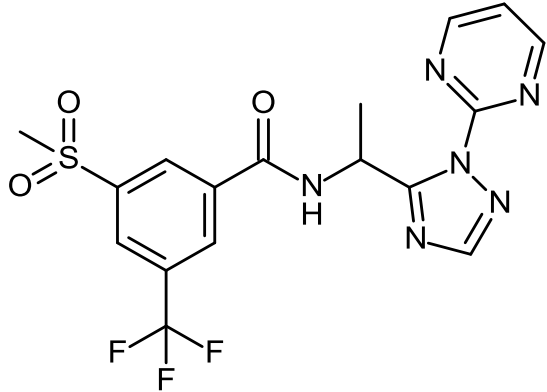
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						J=1.09 Hz, 1 H) 7.60 (t, J=4.81 Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 1 H) 7.95 (d, J=13.62 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.89 (t, J=4.18 Hz, 2 H)
P58	3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-metil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		0.97	467	1	1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.43 - 1.90 (m, 7 H) 2.93 - 3.43 (m, 4 H) 6.62 - 6.81 (m, 1 H) 7.70 - 7.84 (m, 2 H) 7.88 - 8.00 (m, 1 H) 8.02 -

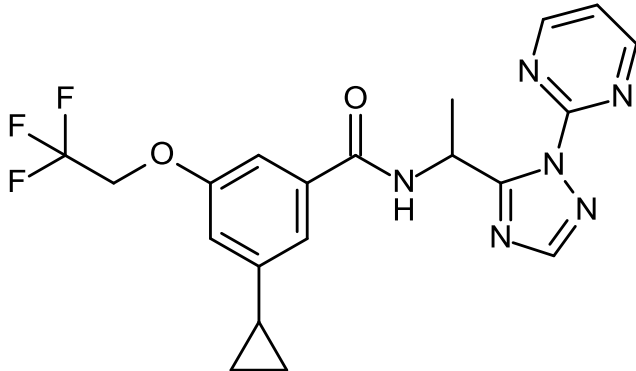
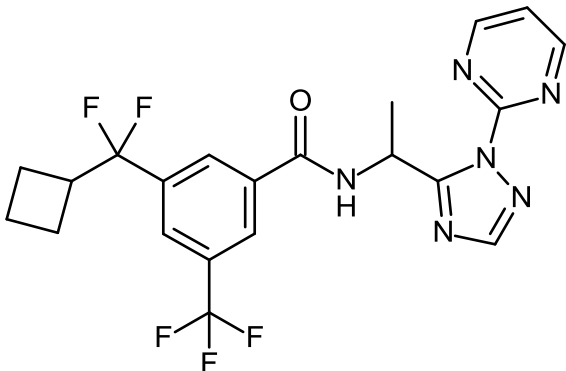
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						8.30 (m, 3 H) 8.65 - 8.85 (m, 1 H)
P59	3-[ciclopropil(difluoro)metil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.09	453	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.95 (2 H, d, J=4.77 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.16 (1 H, s), 8.09 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.57 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.44 (1 H, t, J=4.77 Hz), 6.45 - 6.53 (1 H, m), 1.74 (3 H, d, J=6.97 Hz), 1.45 - 1.60

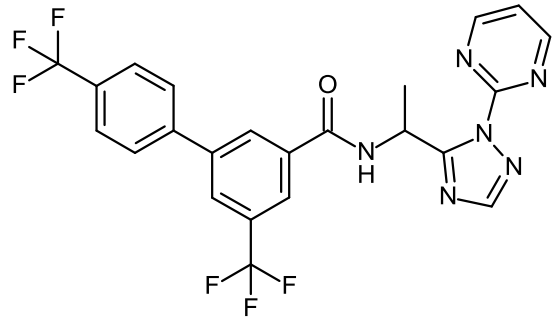
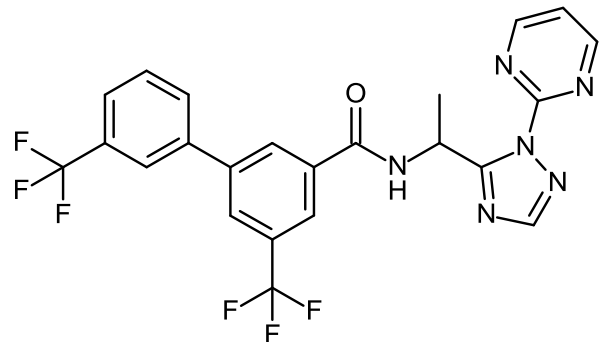
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						(1 H, m), 0.82 - 0.88 (2 H, m), 0.77 - 0.80 (2 H, m).
P60	3,5-bis(ciclopropoxi)-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.99	461	1	

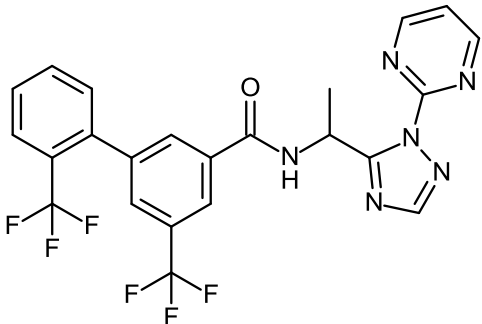
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P61	3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]benzamida		0.88	415	1	128-132/ ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.66 - 0.78 (m, 2 H) 0.87 - 1.12 (m, 2 H) 1.69 (d, J=6.97 Hz, 3 H) 1.91 (tt, J=8.34, 5.04 Hz, 1 H) 4.09 - 4.24 (m, 2 H) 5.90 - 6.24 (m, 1 H) 6.41 - 6.49 (m, 1 H) 6.73 - 6.77 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.40 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 7.43 -

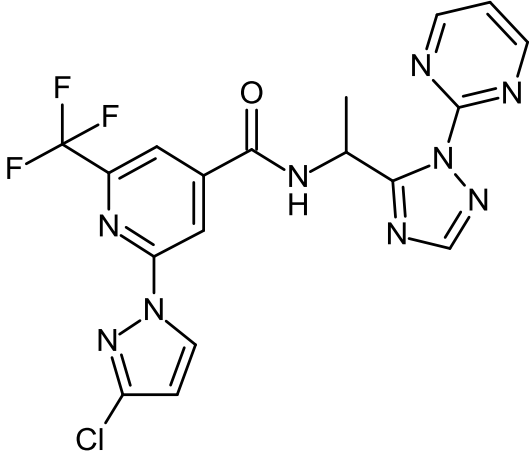
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						7.51 (m, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.91 (d, J=4.77 Hz, 2 H)
P62	3-(2-cloro-3-piridil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		0.91	474	1	

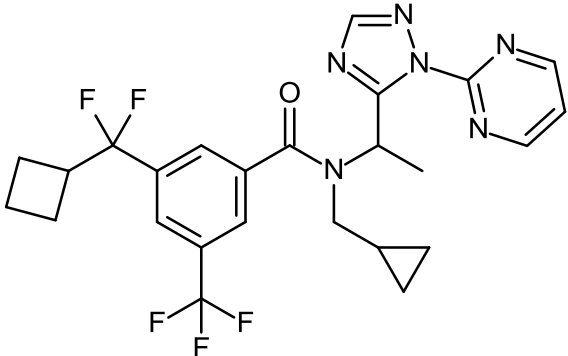
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P63	3-(5-cloro-3-piridil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		0.95	474	1	
P64	3-metilsulfonil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		0.77	441	1	200-210

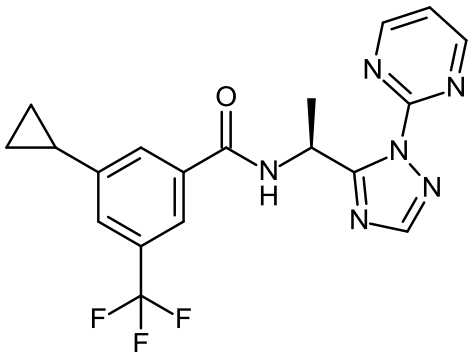
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P65	3-ciclopropil-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida		0.94	433	1	
P66	3-[ciclobutil(difluoro)metil]-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.06	467	1	

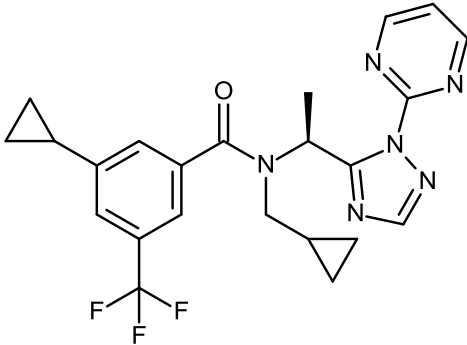
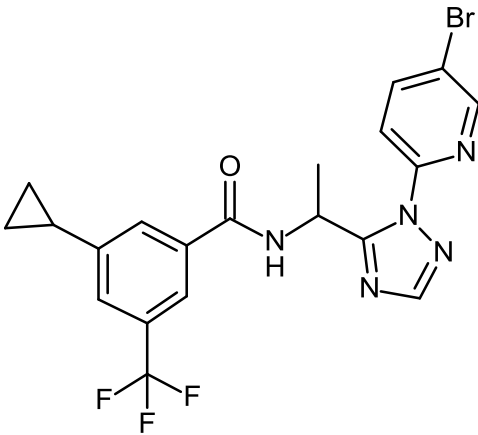
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P67	N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida		1.11	507	1	
P68	N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida		1.10	507	1	

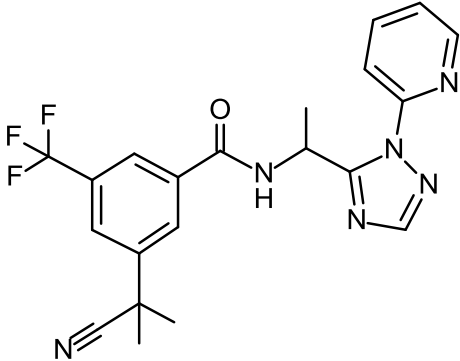
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P69	N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida		1.07	507	1	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.73 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 6.43 - 6.53 (m, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.52 (d a, J=8.07 Hz, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.82 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.05 - 8.08 (m,

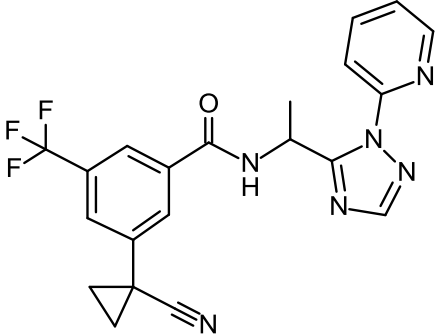
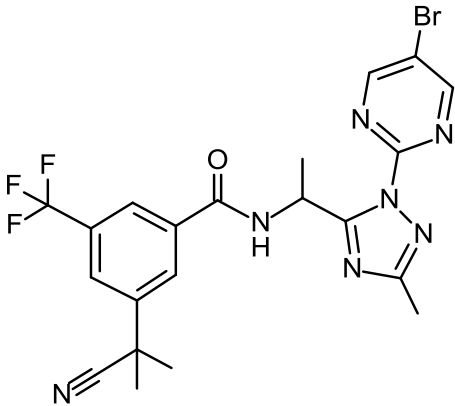
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.94 (d, J=4.77 Hz, 2 H) .
P70	2-(3-cloropirazol-1-il)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		0.97	464	1	1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.75 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 6.43 - 6.53 (m, 2 H) 7.46 (t, J=4.8 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 1 H) 8.02 (d, J=1.1 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.45 (d, J=0.7 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=2.9 Hz, 1 H)

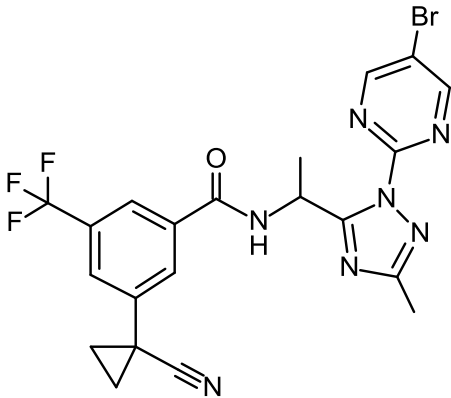
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						8.90 - 9.07 (m, 2 H)
P71	3-[ciclobutil(difluoro)metil]-N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)benzamida		1.14	521	1	

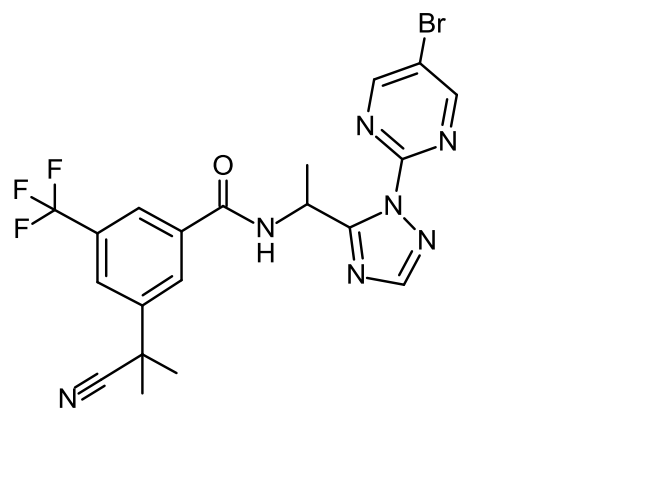
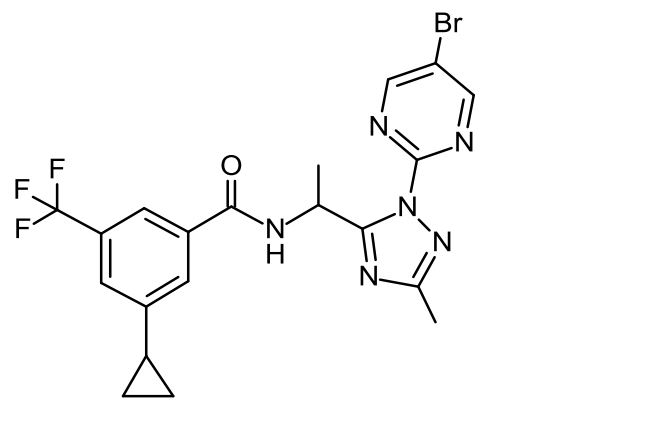
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P72	3-ciclopropil-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		0.93	403	1	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.94 - 2.01 (m, 2 H) 2.21 - 2.30 (m, 2 H) 2.90 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 1 H) 8.58 - 8.62 (m, 2 H) 8.68 (d a, J=7.92 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 10.11 (d, J=4.70 Hz, 2 H)

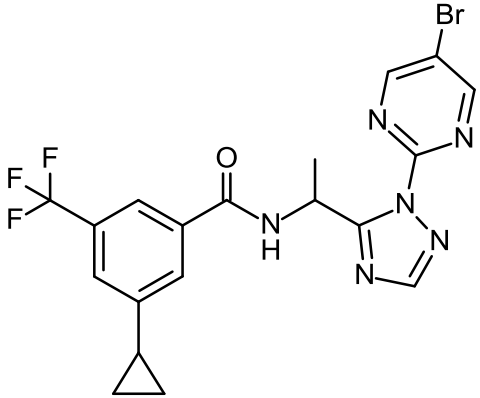
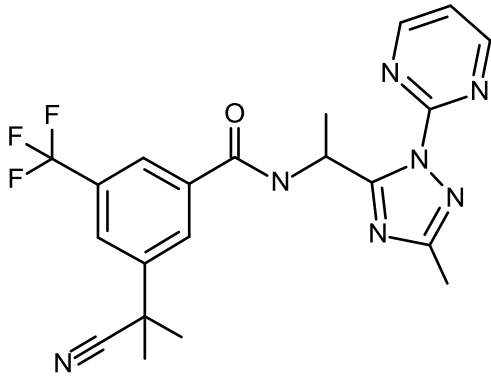
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P73	3-ciclopropil-N-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		1.02	457	1	
P74	N-[1-[2-(5-bromo-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)b enzamida		5.24	482	4	190-195/ 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (m, 2H),

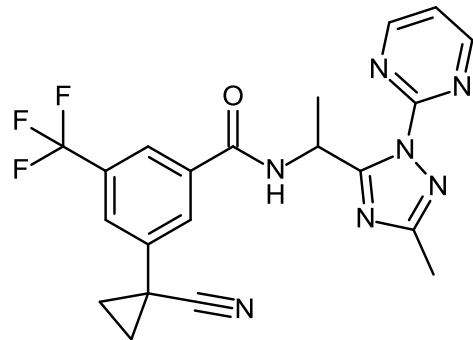
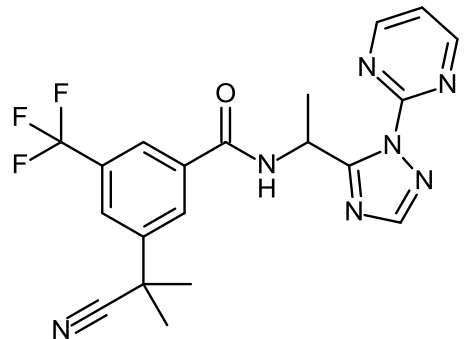
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						7.62 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 5.99 – 5.92 (m, 1H), 2.12–2.06 (m, 1H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 – 1.01 (m, 2H), 1.01 – 0.78 (m, 2H).
P75	3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida		4.84	429	4	130–135

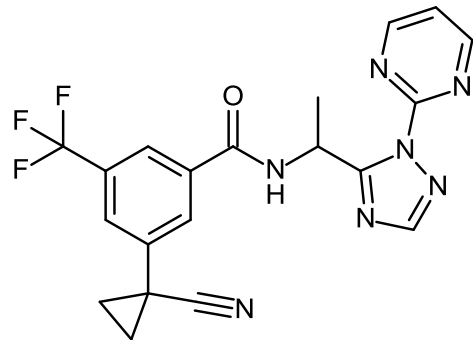
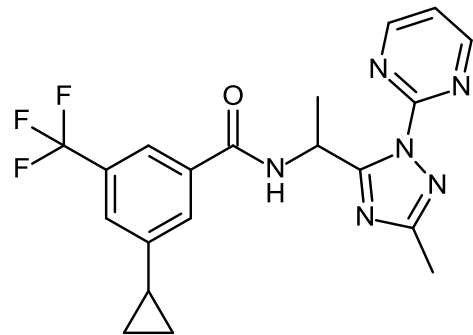
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P76	3-(1-cianociclopropil)-N-[1-[2-(2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida		7.77	427	4	175-178
P77	N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida		4.78	522	4	195-200/ 1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.17 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 6.0 - 5.96 (t, 1H), 2.33 (s,

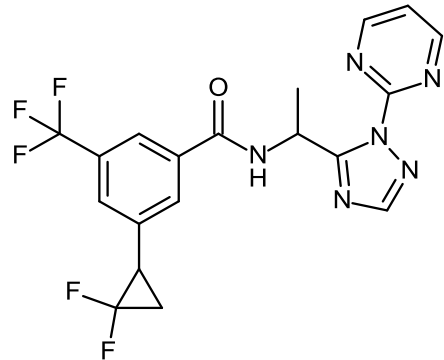
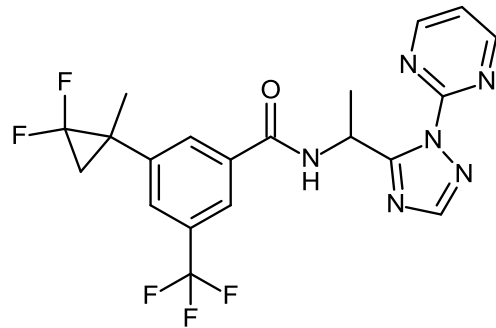
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						3H), 1.75 (s, 6H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
P78	N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)b enzamida		7.77	520	4	190-193

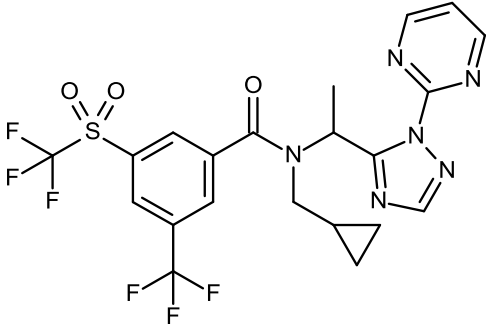
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P79	N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)b enzamida		4.84	508	4	145-150
P80	N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-5-metil-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)b enzamida		5.03	495	4	200-205

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P81	N-[1-[2-(5-bromopirimidin-2-il)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)b enzamida		4.97	481	4	155-160
P82	3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		4.73	444	4	180-185

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P83	3-(1-cianociclopropil)-N-[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		7.63	442	4	115-120
P84	3-(1-ciano-1-metil-etil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		4.70	430	4	145-150

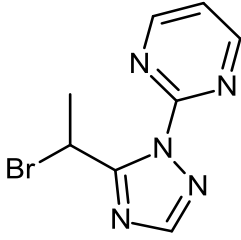
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P85	3-(1-cianociclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		7.63	428	4	100-105
P86	3-ciclopropil-N-[1-(5-metil-2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		7.11	417	4	75-80

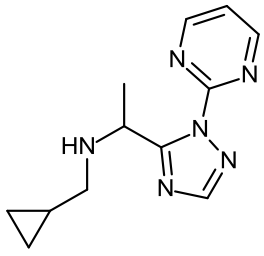
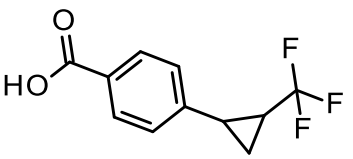
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P87	3-(2,2-difluorociclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		7.71	439	4	123-125
P88	3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-5-(trifluorometil)b enzamida		7.74	453	4	166-168

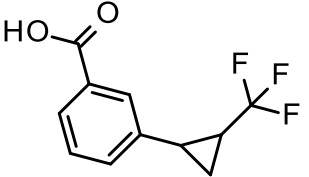
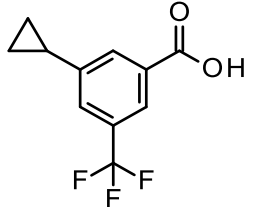
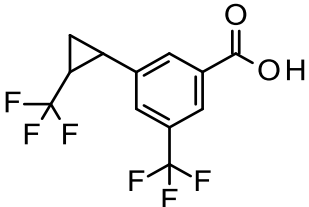
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
P89	N-(ciclopropilmetil)-N-[1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzamida		1.03	549	1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 0.19 - -0.10 (m, 1 H) -0.06 (dd a, J=8.81, 4.27 Hz, 1 H) 0.29 - 0.39 (m, 2 H) 0.71 - 0.78 (m, 1 H) 1.78 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.13 (dd a, J=15.26, 6.18 Hz, 1 H) 3.23 (dd a, J=15.26, 5.99 Hz, 1 H) 6.19 - 6.27 (m, 1 H) 7.59 (t, J=4.90 Hz, 1 H)

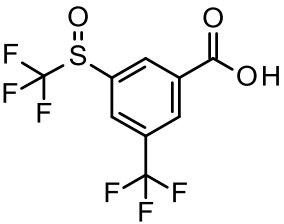
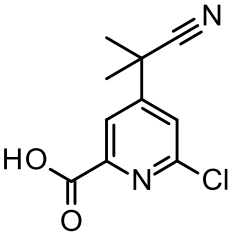
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C / RMN
						8.08 - 8.20 (m, 3 H) 8.33 (s, 1 H) 8.87 (d, J=4.90 Hz, 2 H)

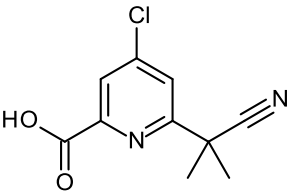
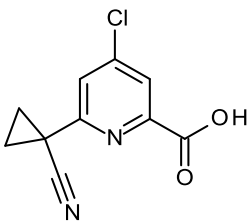
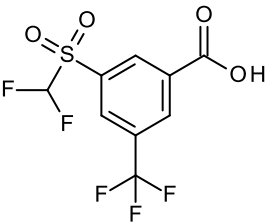
Tabla I: Tabla de productos intermedios

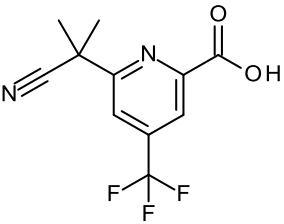
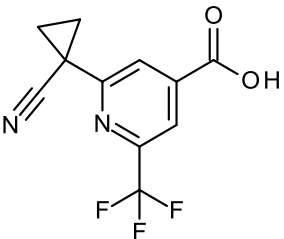
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I1	2-[5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]pirimidina		0.64	255	1	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ = 8.90 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.40 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.41 (c, J=6.9 Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.9 Hz, 3H)

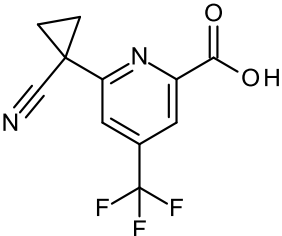
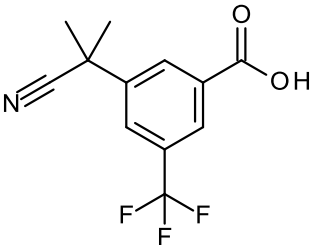
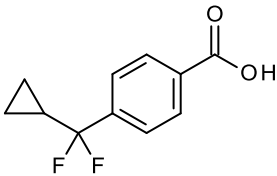
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I2	N-(ciclopropilmetil)-1-(2-pirimidin-2-il-1,2,4-triazol-3-il)etanamina		0.19	245	1	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 8.05-8.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.96 (c, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.55-2.33 (m, 2H), 2.22 (dd, $J=7.5, 11.6$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 2H), 0.07-0.09 (m, 2H)
I3	ácido 4-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico		0.90	231	1	

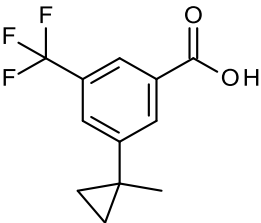
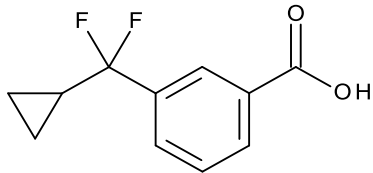
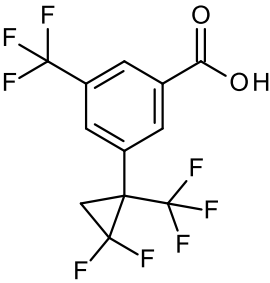
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I4	ácido 3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico		0.91	229 (M-H ⁺)	1	
I5	ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico		0.96	229 (M-H ⁺)	1	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 13.44 (s, 1H), 7.90 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.08 – 1.03 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H).
I6	ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopro		1.00	297 (M-H ⁺)	1	

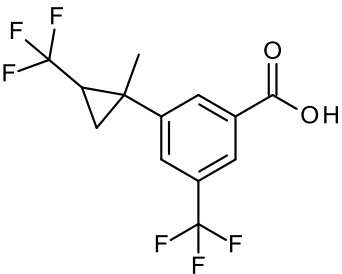
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
	pirilbenzoico					
I7	ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfinil)benzoico		0.89	307	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 14.06 (s a, 1 H)
I8	ácido 6-cloro-4-(1-ciano-1-metil-2-etil)piridin-2-carboxílico		0.66	225	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.78 (s, 6 H) 7.69 (s, 1 H) 8.18 (d, J=1.47 Hz, 1 H)

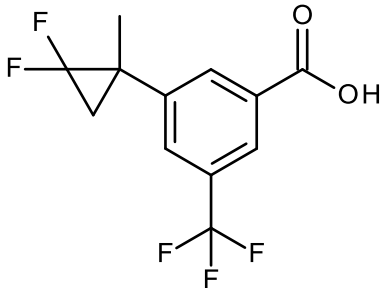
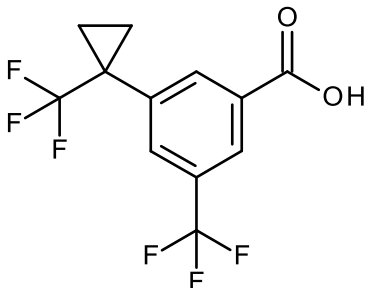
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I9	ácido 4-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)piridin-2-carboxílico		0.75	225	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.82 (s, 6 H) 7.84 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=1.83 Hz, 1 H)
I10	ácido 4-cloro-6-(1-cianociclopropil)piridin-2-carboxílico		0.61	223	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.50 (t, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 - 8.73 (m, 2 H) 14.28 (s, 1 H)
I11	ácido 3-(difluorometilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzoico		1.21	303 (M-H ⁺)	1	

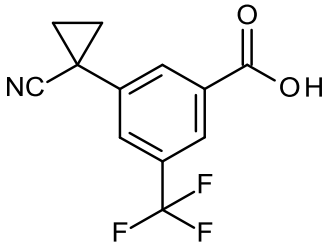
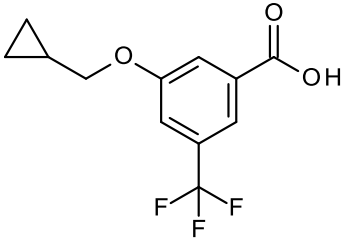
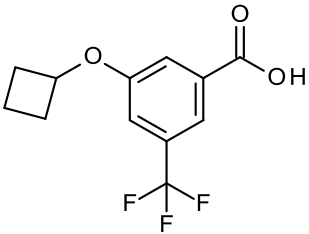
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
	til)benzoico					
I12	ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico		0.80	257 (M-H+)	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d) δ ppm 8.46 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 1.88 (6 H, s)
I13	ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico					¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 1.96 - 2.03 (m, 2 H) 8.07 (d, J = 1.10 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 13.35 - 15.45 (m, 1 H).

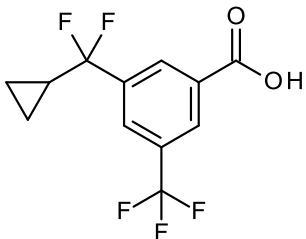
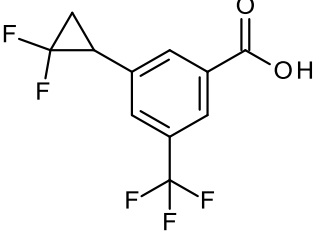
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I14	ácido 6-(1-cianociclopropil)-4-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico		0.79	257	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.74 - 10.27 (1 H, s a), 8.37 (1 H, m), 8.17 (1 H, m), 1.97 - 2.04 (2 H, m), 1.88 - 1.96 (2 H, m).
I15	ácido 3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzoico					¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 13.6 (s a, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.78 (s, 6H).
I16	ácido 4-[ciclopropil(difluoro)metil]benzoico		0.88	211 (M-H ⁺)	1	

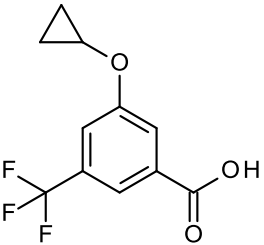
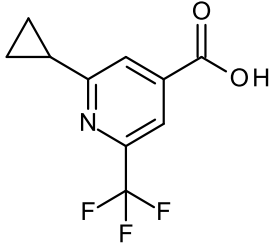
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I17	ácido 3-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico		1.02	243	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.17 (1 H, m), 8.16 (1 H, m), 7.74 (1 H, m), 1.48 (3 H, s), 0.91 - 0.98 (2 H, m), 0.79 - 0.90 (2 H, m).
I18	ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]benzoico		0.87	211 (M-H ⁺)	1	
I19	ácido 3-[2,2-difluoro-1-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorome		1.01	333 (M-H ⁺)	1	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
	til)benzoico					
I20	ácido 3-[1-metil-2-(trifluorometil)ciclopropil]-5-(trifluorometil)benzoico		1.05	311 (M-H ⁺)	1	

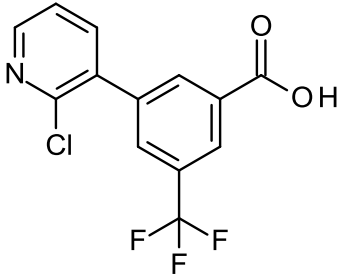
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I21	ácido 3-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico		0.98	279 (M-H+)	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.31 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 1.75 - 1.81 (1 H, m), 1.60 (3 H, m), 0.54 - 1.60 (1 H, m).
I22	ácido 3-(trifluorometil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico		1.03	297 (M-H+)	1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.10 - 1.18 (m, 2 H) 1.21 - 1.35 (m, 1 H) 1.47 - 1.54 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H)

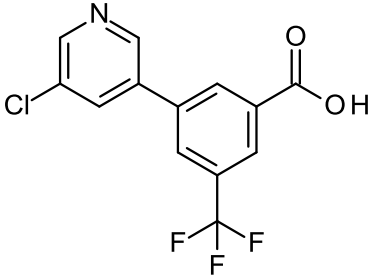
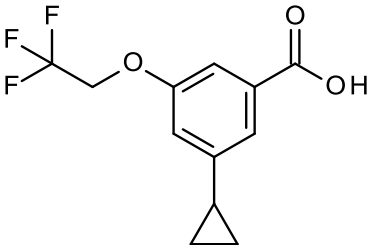
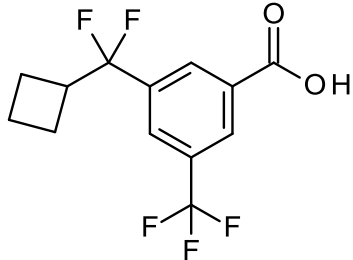
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I23	ácido 3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico		0.85	254 (M-H+)	1	
I24	ácido 3-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)benzoico		1.00	259 (M-H+)	1	
I25	ácido 3-(ciclobutoxi)-5-(trifluorometil)benzoico		1.03	261	1	

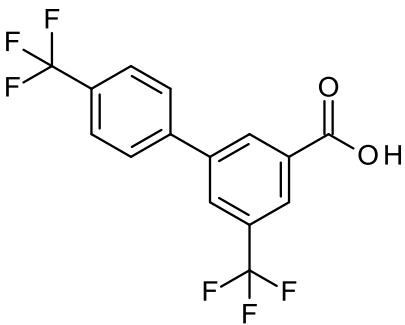
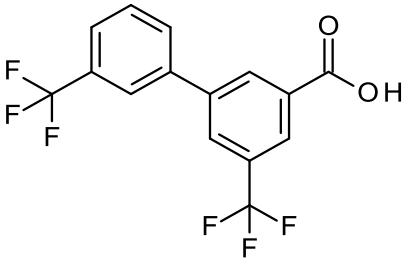
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I26	ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico					^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 10.70 - 12.60 (1 H, s a), 8.48 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.05 (1 H, m), 1.46 - 1.58 (1 H, m), 0.80 - 0.88 (2 H, m), 0.73 - 0.79 (2 H, m).
I27	ácido 3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzoico		0.91	267	1	

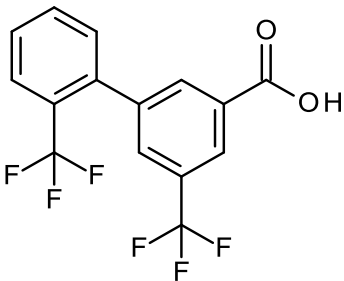
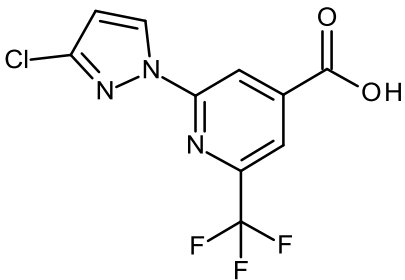
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I28	ácido 3-(ciclopropoxi)-5-(trifluorometil)benzoico		0.95	245 (M-H ⁺)	1	
I29	ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico		0.94	232	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.94 - 1.03 (m, 2 H), 1.06 - 1.15 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 7.88 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=0.73 Hz, 1 H), 13.89 - 14.33 (m, 1 H).

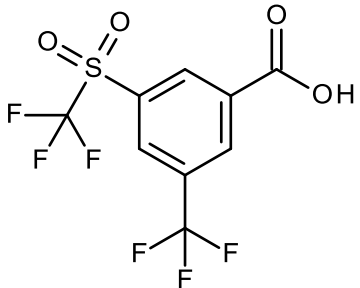
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I30	ácido 3-(1-ciano-1-metil-etoxi)-5-(trifluorometil)benzoico		0.92	272 (M-H+)	1	
I31	ácido 3,5-bis(ciclopropoxi)benzoico		0.91	233 (M-H+)	1	
I32	ácido 3-ciclopropil-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico		0.91	241 (M-H+)	1	¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 0.70 - 0.77 (m, 2 H) 0.94 - 1.00 (m, 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H) 4.36 (td, J=14.76, 3.48

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
						Hz, 2 H) 6.21 - 6.54 (m, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=2.38, 1.28 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=1.28 Hz, 1 H) 11.73 - 13.25 (m, 1 H)
I33	ácido 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(trifluorometil)benzoico		0.93	302	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 8.03 - 8.07 (m, 1 H) 8.16 - 8.20 (m, 1 H) 8.24 - 8.27 (m, 1 H) 8.29 - 8.32 (m, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H) 13.64 - 13.77 (m, 1 H)

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I34	ácido 3-(5-cloro-3-piridil)-5-(trifluorometil)benzoico		0.97	302	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.22 - 8.26 (m, 1 H) 8.42 - 8.45 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.71 - 8.74 (m, 1 H) 8.97 - 9.02 (m, 1 H) 13.63 - 13.78 (m, 1 H)
I35	ácido 3-ciclopropil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico		0.98	259 (M-H ⁺)	1	
I36	ácido 3-[ciclobutil(difluoro)metil]-5-(trifluorome		1.06	293 (M-H ⁺)	1	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
	til)benzoico					
I37	ácido 3-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]benzoico		1.15	333 (M-H ⁺)	1	¹H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 7.87 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 13.72 (s, 1 H)
I38	ácido 3-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]benzoico		1.08	333 (M-H ⁺)	1	

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I39	ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]benzoico		1.11	333 (M-H ⁺)	1	¹ H RMN (400 MHz, Disolvente) δ ppm 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.89 - 7.93 (m, 1 H) 7.95 - 7.99 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.24 - 8.27 (m, 1 H) 13.71 (s, 1 H)
I40	ácido 2-(3-cloropirazol-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico		0.96	292	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 13.9 - 15.0 (m, 1 H) 8.7 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.1 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 6.8 (d, J=2.57 Hz, 1 H)

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] (medido)	Método	RMN
I41	ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoico		0.98	321 (M-H+)	1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8.68 (s, 2 H) 8.71 - 8.76 (m, 1 H) 13.33 - 15.22 (m, 1 H).

La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención se puede ampliar considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes añadiendo otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas también pueden presentar otras ventajas sorprendentes, las cuales también se pueden describir, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, una mejor tolerancia por parte de las plantas, una menor fitotoxicidad, la posibilidad de controlar los insectos en las diferentes etapas de su desarrollo, o un mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o la mezcla, durante su almacenamiento o durante su uso.

Adiciones adecuadas a principios activos aquí son, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de principios activos: compuestos organofosforosos, derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilenamino, macrólidos, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con principios activos (la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las tablas A-1 a A-64 y la tabla P"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias constituido por aceites del petróleo (nombre alternativo) (628) + TX,

un acaricida seleccionado a partir del grupo de sustancias constituido por 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre según la IUPAC) (910) + TX, bencenosulfonato de 2,4-

diclorofenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-*N*-metil-*N*-1-naftilacetamida (nombre según la IUPAC) (1295) + TX, sulfona 4-clorofenil fenílica (nombre según la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amiditió (870) + TX, amidoflumet [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre según la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacrilo (907) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofezin (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenoti (947) + TX, CGA 50'439 (código de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfens (970) + TX, clorfensulfuro (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobencilato (975) + TX, cloromebuform (977) + TX, clorometiur (978) + TX,

cloropropilato (983) + TX, clorpirifós (145) + TX,
clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX,
cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX,
cinerinas (696) + TX, clofentezina (158) + TX,
closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, coumafós (174)
+ TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX,
crotoxifós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato
(1020) + TX, ciflumetofeno (n.º de Reg. CAS: 400882-07-7)
+ TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX,
cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) +
TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX,
demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-
metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-
metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-
metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfón (1039) + TX,
diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX,
diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX,
diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX,
dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor
(1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX,
dinactina (nombre alternativo) (653) + TX, dinex (1089) +
TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX,
dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6
[CCN] + TX, dinoctón (1090) + TX, dinopentón (1092) +
TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX,
dioxación (1102) + TX, difenil sulfona (nombre según la
IUPAC) (1103) + TX, disulfiram (nombre alternativo) [CCN]
+ TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX,
dofenapina (1113) + TX, doramectina (nombre alternativo)
[CCN] + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) +
TX, EPN (297) + TX, eprinomectina (nombre alternativo)
[CCN] + TX, etiión (309) + TX, etoato-metilo (1134) +
TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX,

fenazaflor (1147) + TX, fenazaquina (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fenpiroximato (345) + TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacripirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX, flubencimina (1167) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (nombre alternativo) (473) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurón (490) + TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolano (1261) + TX, mesulfeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomilo (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300)

+ TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nikkomicinas (nombre alternativo) [CCN] + TX, nitrilacarb (1313) + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paratión (615) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosfamidón (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, polinactinas (nombre alternativo) (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofós (662) + TX, promacilo (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, quinalfós (711) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1383) + TX, rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, espirodiclofeno (738) + TX, espiromesifeno (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo) (1404) + TX, sulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre

(754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX, tetranactina (nombre alternativo) (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactina (nombre alternativo) (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código de compuesto) + TX, un algicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por betoxazin [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, cruformato (1011) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX,

selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,

un avicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX,

un bactericida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxil-1H-piridina-2-tiona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre según la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, hidrargafeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratada (483) + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel (nombre según la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilinona (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitettraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (nombre alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre alternativo) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (nombre alternativo) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (nombre alternativo) (28) + TX, *Anagrus atomus* (nombre alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX,

Aphidius colemani (nombre alternativo) (34) + TX,
Afidoteles afidimyza (nombre alternativo) (35) + TX,
Autographa californica NPV (nombre alternativo) (38) + TX,
Bacillus firmus (nombre alternativo) (48) + TX, *Bacillus*
sphaericus Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus*
thuringiensis Berliner (nombre científico) (51) + TX,
Bacillus thuringiensis subsp. *aizawai* (nombre científico)
(51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*
(nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis*
subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus*
thuringiensis subsp. *Kurstaki* (nombre científico) (51) +
TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre
científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (nombre
alternativo) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (nombre
alternativo) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (nombre
alternativo) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri*
(nombre alternativo) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV
(nombre alternativo) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (nombre
alternativo) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (nombre
alternativo) (254) + TX, *Encarsia formosa* (nombre
científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (nombre
alternativo) (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (nombre
alternativo) (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* y
H. megidis (nombre alternativo) (433) + TX, *Hippodamia*
convergens (nombre alternativo) (442) + TX, *Leptomastix*
dactylopii (nombre alternativo) (488) + TX, *Macrolophus*
caliginosus (nombre alternativo) (491) + TX, *Mamestra*
brassicae NPV (nombre alternativo) (494) + TX, *Metaphycus*
helvolus (nombre alternativo) (522) + TX, *Metarhizium*
anisopliae var. *acridum* (nombre científico) (523) + TX,
Metarhizium anisopliae var. *anisopliae* (nombre científico)
(523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y *N. lecontei* NPV
(nombre alternativo) (575) + TX, *Orius* spp. (nombre

alternativo) (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus*
(nombre alternativo) (613) + TX, *Phytoseiulus persimilis*
(nombre alternativo) (644) + TX, virus de la polihedrosis
nuclear multicapsídico de *Spodoptera exigua* (nombre
científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema feltiae* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema glaseri* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobravis* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (nombre
alternativo) (742) + TX, *Steinernema* spp. (nombre
alternativo) (742) + TX, *Trichogramma* spp. (nombre
alternativo) (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis*
(nombre alternativo) (844) y *Verticillium lecanii* (nombre
alternativo) (848) + TX,
un esterilizante del suelo seleccionado del grupo de
sustancias que consiste en yodometano (nombre según la
IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,
un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias
que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre
alternativo) [CCN] + TX, (nombre alternativo) [CCN] + TX,
diflubenzurón (250) + TX, dimatif (nombre alternativo)
[CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX,
metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de
metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón (nombre
alternativo) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa
(nombre alternativo) [CCN] + TX, tiotepa (nombre
alternativo) [CCN] + TX, tretamina (nombre alternativo)
[CCN] y uredepa (nombre alternativo) [CCN] + TX,
una feromona de insecto seleccionada del grupo de
sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo
con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (222) + TX,

acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre según la IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-dodec-7-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (nombre según la IUPAC) (436) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (437) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo (nombre según la IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-icos-13-en-10-ona (nombre según la IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-al (nombre según la IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (784) + TX, acetato de (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre según la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre según la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlelure (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlemona (nombre alternativo) (167) + TX, cuelure (nombre alternativo) (179) + TX, disparlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalure (nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, frontalina (nombre alternativo) [CCN] + TX, gosiplure (nombre alternativo) (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (nombre alternativo)

(421) + TX, grandlure II (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure III (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure IV (nombre alternativo) (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol (nombre alternativo) [CCN] + TX, ipsenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, japonilure (nombre alternativo) (481) + TX, lineatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, litlure (nombre alternativo) [CCN] + TX, looplure (nombre alternativo) [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico (nombre alternativo) [CCN] + TX, eugenol metílico (nombre alternativo) (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (589) + TX, orfralure (nombre alternativo) [CCN] + TX, orictalure (nombre alternativo) (317) + TX, ostramona (nombre alternativo) [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidina (nombre alternativo) (736) + TX, sulcatol (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₁ (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₂ (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure C (nombre alternativo) (839) y trunc-call (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un repelente de insectos seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-(octiltio)etanol (nombre según la IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, adipato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX,

metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX, un insecticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-dicloro-1-nitroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre según la IUPAC) (1056) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre según la IUPAC) (1451) + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfiniletilo (nombre según la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol (nombre según la IUPAC) (986) + TX, fosfato dietílico de 2-clorovinilo (nombre según la IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre según la IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre según la IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre según la IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre según la IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre según la IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre según la IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre según la IUPAC) (1085) + TX, abamectina

(1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprid (4) + TX, acetión (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrilo (nombre según la IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidina (nombre alternativo) [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona (nombre alternativo) [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, amiditió (870) + TX, amidotioato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidatió (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractina (nombre alternativo) (41) + TX, azametifós (42) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, endotoxinas delta de *Bacillus thuringiensis* (nombre alternativo) (52) + TX, hexafluorosilicato de bario (nombre alternativo) [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isómero *S*-ciclopentenílico de la bioaletrina (nombre alternativo) (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, biorresmetrina (80) + TX, éter bis(2-cloroetílico) (nombre según la IUPAC) (909) + TX, bistriflurón (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromfenvinfós (914) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT (nombre alternativo)

[CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezin (99) + TX, butacarb (926) + TX, butatiofós (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre según la IUPAC) (946) + TX, carbofenotión (947) + TX, carbosulfán (119) + TX, cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX, cevadina (nombre alternativo) (725) + TX, clorbicicleno (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorfluazurón (132) + TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-resmetrina (nombre alternativo) + TX, cismetrina (80) + TX, clocitrina (nombre alternativo) + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, arseniato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, cruformato (1011) + TX, criolito

(nombre alternativo) (177) + TX, CS 708 (código de desarrollo) (1012) + TX, cianofenfós (1019) + TX, cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cihalotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato (nombre alternativo) [CCN] + TX, d-limoneno (nombre alternativo) [CCN] + TX, d-tetrametrina (nombre alternativo) (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofurano (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona (227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicresilo (nombre alternativo) [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, fosfato dietílico de 5-metilpirazol-3-ilo (nombre según la IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurón (250) + TX, dilor (nombre alternativo) [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetán (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfós (265) + TX, dimetilán (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) + TX, diofenolán (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxatión (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticrofós (1108) + TX, DNOC

(282) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona (nombre alternativo) [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etiión (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etopofós (312) + TX, formiato de etilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (nombre alternativo) (1056) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotión (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fentiión (346) + TX, fentiión-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (N.º de Reg. CAS.: 272451-65-7) + TX, flucofurón (1168) + TX, fluciclofurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato

(405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, fosmetilán (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHDN (864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotrina (460) + TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofós (nombre alternativo) (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocarb (472) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatión (480) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, hormona juvenil I (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil II (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil III (nombre alternativo) [CCN] + TX, keleván (1249) + TX, kinopreno (484) + TX, lambda-cihalotrina (198) + TX, arseniato de plomo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofós (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirimfós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidatión (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre según la IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) +

TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarfón (1258) + TX, menazón (1260) + TX, mefosfolano (1261) + TX, cloruro mercurioso (513) + TX, mesulfenfós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanosulfonilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomilo (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metotrina (nombre alternativo) (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifenozida (535) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, metilcloroformo (nombre alternativo) [CCN] + TX, cloruro de metileno [CCN] + TX, metoflutrina [CCN] + TX, metolcarb (550) + TX, metoxadiazona (1288) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naftalofós (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, naftaleno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1303) + TX, NC-170 (código de desarrollo) (1306) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, nicotina (578) + TX, sulfato de nicotina (578) + TX, nifluridida (1309) + TX, nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + TX, nitrilacarb (1313) + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, nornicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón (585) + TX, noviflumurón (586) + TX, etilfosfonotioato

de *O*-5-dicloro-4-yodofenilo y *O*-etilo (nombre según la IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietilo y *O*-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ilo (nombre según la IUPAC) (1074) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietilo y *O*-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo (nombre según la IUPAC) (1075) + TX, ditiopirofosfato de *O,O,O',O'*-tetrapropilo (nombre según la IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre según la IUPAC) (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxidemetón-metilo (609) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclorobenceno [CCN] + TX, paratión (615) + TX, paratión-metilo (616) + TX, penflurón (nombre alternativo) [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenilo (nombre según la IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, PH 60-38 (código de desarrollo) (1328) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fenotrina (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosniclor (1339) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, foxim (642) + TX, foxim-metilo (1340) + TX, pirimetafós (1344) + TX, pirimicarb (651) + TX, pirimifós-etilo (1345) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, isómeros de policlorodieciclopentadieno (nombre según la IUPAC) (1346) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, tiocianato de potasio [CCN] + TX, praletrina (655) + TX, precoceno I (nombre alternativo) [CCN] + TX, precoceno II (nombre alternativo) [CCN] + TX, precoceno III (nombre alternativo) [CCN] + TX, primidofós (1349) + TX, profenofós (662) + TX, proflutrina [CCN] + TX, promacilo (1354) + TX, promecarb (1355) + TX, propafós

(1356) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protiofós (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbuto [CCN] + TX, pimetrozina (688) + TX, piraclofós (689) + TX, pirazofós (693) + TX, piresmetrina (1367) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridalilo (700) + TX, piridafentió (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, cuasia (nombre alternativo) [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinotión (1380) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, rafoxanida (nombre alternativo) [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desarrollo) (723) + TX, RU 25475 (código de desarrollo) (1386) + TX, riania (nombre alternativo) (1387) + TX, rianodina (nombre tradicional) (1387) + TX, sabadilla (nombre alternativo) (725) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, SI-0205 (código de compuesto) + TX, SI-0404 (código de compuesto) + TX, SI-0405 (código de compuesto) + TX, silafluofeno (728) + TX, SN 72129 (código de desarrollo) (1397) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoruro de sodio (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1399) + TX, hexafluorosilicato de sodio (1400) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, seleniato de sodio (nombre según la IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sodio [CCN] + TX, sofamida (1402) + TX, espinosad (737) + TX, espiromesifeno (739) + TX, espirotetramat (CCN) + TX, sulcofurón (746) + TX, sulcofurón-sodio (746) + TX, sulfluramida (750) + TX,

sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfurilo (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, aceites de alquitrán (nombre alternativo) (758) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tazimcarb (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozida (762) + TX, tebufenpirad (763) + TX, tebupirimfós (764) + TX, teflubenzurón (768) + TX, teflutrina (769) + TX, temefós (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teraletrina (1418) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, theta-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tiametoxam (792) + TX, ticrofós (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, hidrogenooxalato de tiociclam (798) + TX, tiodicarb (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tionazina (1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultap-sodio (803) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, triclormetafós-3 (nombre alternativo) [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, triflumurón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratrídina (nombre alternativo) (725) + TX, veratrina (nombre alternativo) (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina (nombre alternativo) + TX, fosfuro de zinc (640) + TX, zolaprofós (1469) y ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19 + TX, clorantraniliprol

[500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (descrito en el documento WO 2012/092115) + TX, fluxametamida (WO 2007/026965) + TX, épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, fluazaindolizina [1254304-22-7] + TX, cloropraletina [399572-87-3] + TX, fluxametamida [928783-29-3] + TX, cihalodiamida [1262605-53-7] + TX, tioxazafeno [330459-31-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, ciclaniliprol [1031756-98-5] + TX, tetraniliprol [1229654-66-3] + TX, guadipir (descrito en el documento WO2010/060231) + TX, cicloxaprid (descrito en el documento WO 2005/077934) + TX, espiropidiona + TX, Afidopiropeno + TX, flupirimin + TX, Momfluorotrina + TX, kappa-bifentrina + TX, kappa-teflutrina + TX, Dicloromezotiaz + TX, Tetracloraniliprol + TX, benzpirimoxan + TX;

un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de bis(tributilestaño) (nombre según la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre según la IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributilestaño (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) +

TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX, un nematocida seleccionado del grupo de sustancias constituido por AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (nombre alternativo) (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citocininas (nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato

(408) + TX, fostietán (1196) + TX, furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, kinetina (nombre alternativo) (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (nombre alternativo) (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX, fluopiram + TX, un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX, un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias constituido por acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo) (720) + TX, un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según

la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (nombre alternativo) (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafenol (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escilirrosida (1390) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estriocnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de zinc (640) + TX,

un compuesto sinérgico seleccionado del grupo de sustancias constituido por piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (nombre alternativo) (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264

(código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421 (código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,

un repelente de animales seleccionado del grupo de sustancias constituido por antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxícicloruro de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, diciclopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de zinc [CCN] y ziram (856) + TX,

un viricida seleccionado del grupo de sustancias constituido por imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un protector de heridas seleccionado del grupo de sustancias constituido por óxido mercuríco (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,

y compuestos biológicamente activos seleccionados a partir del grupo constituido por azaconazol [60207-31-0] + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protioconazol

[178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX,
procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] +
TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol
[107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX,
triadimefón [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] +
TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol
[131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX,
fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX,
bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] +
TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] +
TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf
[67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX,
tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] +
TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo
[53112-28-0] + TX, fenciclonilo [74738-17-3] + TX,
fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4]
+ TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-
19-1] + TX, R-metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace
[58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX,
benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] +
TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1]
+ TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-
86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona
[36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX,
procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8]
+ TX, boscalida [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-
4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo
[66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX,
oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3]
+ TX, tifluzamida [130000-40-7] + TX, guazatina
[108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base
libre) + TX, iminoctadina [13516-27-3] + TX,
azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-

52-4] + TX, enestroburina {Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX, fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobin [141517-21-7] + TX, orisastrobin [248593-16-0] + TX, picoxistrobin [117428-22-5] + TX, piraclostrobin [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-2] + TX, diclofluanid [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, tolilfluanida [731-27-1] + TX, caldo bordelés [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, oxicloruro de cobre [1332-40-7] + TX, sulfato de cobre [7758-98-7] + TX, óxido de cobre [1317-39-1] + TX, mancozeb [53988-93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-6] + TX, dinocap [131-72-6] + TX, nitrofen-isopropilo [10552-74-6] + TX, edifenfós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] + TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno [36519-00-3] + TX, pirazofós [13457-18-6] + TX, tolclofós-metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, benthiavalicarb [413615-35-7] + TX, blastidina-S [2079-00-7] + TX, quinometionato [2439-01-2] + TX, cloroneb [2675-77-6] + TX, clorotalonilo [1897-45-6] + TX, ciflufenamida [180409-60-3] + TX, cimoxanilo [57966-95-7] + TX, diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX, diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX, dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianón [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX,

etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (ciazofamida) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurón [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazida [189278-12-4] + TX, piroquilon [57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quintozeno [82-68-8] + TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (descrito en el documento WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (dada a conocer en el documento WO 2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metil-ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX y 1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-

[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX, lancotriona [1486617-21-3] + TX, florpiauxifeno [943832-81-3] + TX, ipfentrifluconazol [1417782-08-1] + TX, mefentrifluconazol [1417782-03-6] + TX, quinofumelina [861647-84-9] + TX, cloropraletina [399572-87-3] + TX, cihalodiamida [1262605-53-7] + TX, fluazaindolizina [1254304-22-7] + TX, fluxametamida [928783-29-3] + TX, épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, pidiflumetofeno [1228284-64-7] + TX, kappa-bifentrina [439680-76-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX, dicloromezotiaz [1263629-39-5] + TX, dipimetitrona [16114-35-5] + TX, piraziflumid [942515-63-1] + TX y kappa-teflutrina [391634-71-2] + TX; y agentes microbianos que incluyen: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cephalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, cepa K84 de *Agrobacterium radiobacter* (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, quistes de *Azotobacter* (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, cepa CM-1 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa AQ746 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa HB-2 de *Bacillus licheniformis* (Biostart™ Rhizoboost®) + TX, cepa 3086 de *Bacillus licheniformis* (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus*

(BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTiVO®) + TX, cepa I-1582 de *Bacillus firmus* + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, cepa AQ726 de *Bacillus mycoides* + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, cepa GB34 de *Bacillus pumilus* (Yield Shield®) + TX, cepa AQ717 de *Bacillus pumilus* + TX, cepa QST 2808 de *Bacillus pumilus* (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ175 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ177 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ178 + TX, cepa QST 713 de *Bacillus subtilis* (CEASE® + TX, Serenade® + TX, Rhapsody®) + TX, cepa QST 714 de *Bacillus subtilis* (JAZZ®) + TX, cepa AQ153 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa AQ743 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa QST3002 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa QST3004 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, Cry 2Ae de *Bacillus thuringiensis* + TX, Cry1Ab de *Bacillus thuringiensis* + TX, GC 91 de *Bacillus thuringiensis aizawai* (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP ® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, BMP 123 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Baritone®) + TX, HD-1 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX, cepa BD#32 de *Bacillus thuringiensis* + TX, cepa AQ52 de *Bacillus thuringiensis* + TX, *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, especies de bacterias (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, GHA de *Beauveria*

bassiana (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, hongo del cardo canadiense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, cepa O de *Candida oleophila* + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenuis* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, cepa PRAA4-1T de *Chromobacterium subtsugae* (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmominiatus* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/Carповirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX,

Drechslera hawaiiensis + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, *Epicoccum* spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium oxysporum* (Fusaclean® / Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum* + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa armigera* (Helicovex®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Helicoverpa zea* (Gemstar®) + TX, isoflavona - formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Lymantria Dispar* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microsphaeropsis ochracea* + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, cepa A3-5 de *Muscodor roseus* + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, cepa AARC-0255 de *Myrothecium verrucaria* (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, cepa D97 de *Ophiostoma piliiferum* (Sylvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus*

(PFR-97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, cepa 251 de *Paecilomyces lilacinus* (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea agglomerans* (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai* (Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium frequentans* + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias solubilizadoras de fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guilhermondii* + TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofasciens* (Spot-Less Biofungicide®) + TX, *Pseudomonas cepacia* + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX, *Pseudomonas corrugate* + TX, cepa A506 de *Pseudomonas fluorescens* (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae* (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas fluorescens* (Zequanox®) + TX, cepa PF-A22 UL de *Pseudozyma flocculosa* (Sporodex L®) + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Wood Warrior®) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX, *Pythium oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX, *Pythium periplocum* + TX, *Rhanelia aquatilis* + TX, *Rhanelia* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, cepa AQ719 de *Rhodococcus globerulus* + TX, *Rhodosporidium diobovatum* + TX, *Rhodosporidium toruloides* + TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX,

Rhodotorula rubra + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX, *Scytalidium uredinicola* + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Spodoptera exigua* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX, *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus (Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahngroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galbus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) + TX, TH 382 de *Trichoderma hamatum* + TX, *Trichoderma harzianum* rifai (Mycostar®) + TX, T-22 de *Trichoderma harzianum* (Triatum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Triatum-G®) + TX, T-39 de *Trichoderma harzianum* (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (anteriormente Gliocladium virens GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, cepa ICC 080 de *Trichoderma viride* (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, cepa 94670 de *Typhula phacorrhiza* + TX, cepa 94671 de *Typhula phacorrhiza* + TX,

Ulocladium atrum + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, diversas bacterias y micronutrientes complementarios (Natural II®) + TX, diversos hongos (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*; y extractos de plantas que incluyen: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, Botanical IGR (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extracto de *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiatae* (Botania®) + TX, extractos de clavo, romero, hierbabuena y aceite de tomillo (Garden insect killer®) + TX, Glicinbetaina (Greenstim®) + TX, ajo + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, aceite de nim + TX, *Nepeta cataria* (aceite de hierba gatera) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano (MossBuster®) + TX, aceite de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, pyrethrum + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto de plantas rutáceas (Soleo®) + TX, aceite de soja (Ortho ecosense®) + TX, aceite de árbol de té (Timorex Gold®) + TX, aceite de tomillo + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mezcla de extractos de romero, sésamo, hierbabuena, tomillo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extractos de clavo, romero y hierbabuena (EF 400®) + TX, mezcla de clavo, hierbabuena,

aceite de ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®); y feromonas incluyendo: feromona de gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, feromona de la polilla de la manzana (Dispensador Paramount-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, feromona de la polilla de la vid (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, Feromona de enrolladores de las hojas (3M MEC - LR Sprayable Pheromone®) + TX, muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, feromona de la polilla oriental de la fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, Feromona del barrenador del melocotonero (Isomate-P®) + TX, feromona del gusano alfiler del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, polvo Entostat (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11 tetradecatrienilo acetato + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-Hexadecatrienal + TX, (E + TX, Z)-7 + TX, acetato de 9-dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo; y agentes macrobianos que incluyen: *Aphelinus abdominalis* + TX, *Aphidius ervi* (Aphelinus-System®) + TX, *Acerophagus papaya* + TX, *Adalia bipunctata* (Adalia-System®) + TX, *Adalia bipunctata* (Adaline®) + TX, *Adalia bipunctata* (Aphidalia®) + TX, *Ageniaspis citricola* + TX, *Ageniaspis fuscicollis* + TX, *Amblyseius andersoni* (Anderline® + TX, Andersoni-System®) + TX, *Amblyseius californicus* (Amblyline® + TX, Spical®) + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex® + TX, Bugline cucumeris®) + TX, *Amblyseius fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii® + TX, Swirskii-Mite®) + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagrus fusciventris* + TX, *Anagrus kamali* + TX,

Anagyrus loeckii + TX, *Anagyrus pseudococchi* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Ahipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Ahipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX, *Aphytis lingnanensis* + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphyline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline® + TX, Tripol®) + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris* + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phyllocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX, *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus*

(Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmocerus californicus* + TX, *Eretmocerus eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmocerus eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmocerus hayati* + TX, *Eretmocerus mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX, *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, *formononetina* (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX, Nemaseek® + TX, Terranem-Nam® + TX, Terranem® + TX, Larvanem® + TX, B-Green® + TX, NemAttack ® + TX, Nematop®) + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® + TX, Exhibitline hm® + TX, Larvanem-M®) + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® + TX, Entomite-A®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX, Entomite-M®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoideus floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (NatuFly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus caliginosus* (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®) + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* y *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX, *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug® + TX, Nesibug®) + TX,

Ophyra aenescens (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I® + TX, *Oriline i*®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L® + TX, *Oriline l*®) + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarhabditis hermaphrodita* (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex® + TX, *Phytoline p*®) + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricuspis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (complejo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semielacher petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C® + TX, Millenium® + TX, BioNem C® + TX, NemAttack® + TX, Nemastar® + TX, Capsanem®) + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield® + TX, Nemasys F® + TX, BioNem F® + TX, Steinernema-System® + TX, NemAttack® + TX, Nemaplus® + TX, Exhibitline sf® + TX, Scia-rid® + TX, Entonem®) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiata* + TX, *Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostriniae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*; y

otros agentes biológicos que incluyen: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, octanoato de cobre (Cueva®) + TX, trampas delta (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (Harpin) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, Ferri-fosfato (Ferramol®) + TX, trampas embudo (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, homo-brasonolida + TX, fosfato de hierro (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, trampa McPhail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycoleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, trampa de feromonas (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potasio (MilStop®) + TX, sales de potasio de ácidos grasos (Sanova®) + TX, disolución de silicato de potasio (Sil-Matrix®) + TX, yoduro de potasio + tiocianato de potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, veneno de araña + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, trampas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapline y + b®) + TX;

o un agente o compuesto biológicamente activo seleccionado entre: Broflutrinato + TX, Diflovidazina + TX, Flometoquina + TX, Fluhexafón + TX, virus de la granulosis de *Plutella xylostella* + TX, virus de la granulosis de *Cydia pomonella* + TX, Imiciafós + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis virescens* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis punctigera* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa zea* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera frugiperda* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Plutella xylostella* + TX, p-cimeno + TX, Piflubumida + TX, Pirafluprol + TX, QRD 420 + TX, QRD 452 + TX, QRD 460 + TX, mezclas de terpenoides + TX, Terpenoides + TX, Tetraniliprol + TX, y α -terpineno + TX;

o una sustancia activa a la que se hace referencia mediante un código + TX, tal como un código AE 1887196 (BSC-BX60309) + TX, código NNI-0745 GR + TX, código IKI-3106 + TX código JT-L001 + TX código ZNQ-08056 + TX código IPPA152201 + TX código HNPC-A9908 (CAS: [660411-21-2]) + TX, código HNPC-A2005 (CAS: [860028-12-2]) + TX, código JS118 + TX código ZJ0967 + TX código ZJ2242 + TX código JS7119 (CAS: [929545-74-4]) + TX, código SN-1172 + TX código HNPC-A9835 + TX código HNPC-A9955 + TX código HNPC-A3061 + TX código Chuanhua 89-1 + TX, código IPP-10 + TX código ZJ3265 + TX código JS9117 + TX código ZJ3757 + TX código ZJ4042 + TX código ZJ4014 + TX código ITM-121 + TX código DPX-RAB55 (DKI-2301) + TX, código NA-89 + TX código MIE-1209 + TX código MCI-8007 + TX código BCS-CL73507 + TX código S-1871 + TX código DPX-RDS63 + TX Quinofumelina + TX, mefentrifluconazol + TX, fenpicoxamid + TX, fluindapir + TX, inpirfluxam + TX o indiflumetpir + TX, isoflucipram + TX, pirapropoina + TX, florilpicoxamid + TX, metiltetraprol + TX, ipflufenquina + TX, piridaclometilo + TX o clopiridiflu + TX, tetraclorantraniliprol + TX, tetracloraniliprol + TX, Ticlopirazoflor + TX, flupirimin + TX o pirifluramida + TX, benzpirimoxan + TX, Benzosufilo + TX u oxazosulfilo + TX, etpirafeno + TX, acinonapir + TX o pirinonafeno + TX, oxotriona + TX, bixlozona + TX o clofendizona + TX o dicloroxizona + TX, ciclopiranilo + TX o pirazociclonilo + TX o ciclopirazonilo + TX, alfa-bromadiolona + TX, código AKD-1193 + TX oxatiapiprolina + TX, Fluopiram + TX, Penflufen+ TX, Fluoxopirosad+ TX y Flupiradifurona + TX

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, por ejemplo [3878-19-1], se refieren al número de registro del Chemical Abstracts. Los otros componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. En los

casos en los que están incluidos los principios activos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; Consejo Británico de Protección de los Cultivos], se describen en este con el número de entrada que se indica entre paréntesis anteriormente en la presente para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de entrada (1). Cuando se añade "[CCN]" anteriormente en la presente a un compuesto particular, el compuesto en cuestión está incluido en "Compendium of Pesticide Common Names", que puede consultarse en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copiright © 1995-2004], por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de Internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

Se hace referencia a la mayoría de los principios activos descritos anteriormente en la presente mediante el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" u otro "nombre común" relevante en casos individuales. Si la designación no es un "nombre común", la naturaleza de la designación utilizada en su lugar se da entre paréntesis para el compuesto particular; en ese caso se utiliza el nombre según la IUPAC, el nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre de compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se utiliza ninguna de esas designaciones ni un "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "N.º de Registro CAS" significa el número de registro del Chemical Abstracts.

La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas A-1 a A-64 y la Tabla P con principios activos arriba descritos comprende un

compuesto seleccionado de las Tablas A-1 a A-64 y la Tabla P y un principio activo tal como se describe arriba, preferiblemente en una relación de mezclado de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, incluso más especialmente de 10:1 a 1:10, muy especialmente de 5:1 a 1:5, dándose especial preferencia a una relación de 2:1 a 1:2, y siendo igualmente preferida una relación de 4:1 a 2:1, ante todo en una relación de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas proporciones de mezcla son en peso.

Las mezclas como las descritas anteriormente se pueden utilizar en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla como las descritas anteriormente a las plagas o a su entorno, con la excepción de un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las tablas A-1 a A-64 y la tabla P y uno o más principios activos como se describe anteriormente pueden aplicarse, por ejemplo, en una única forma "de mezcla preparada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones diferentes de los componentes individuales de principio activo, tal como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los principios activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno después del otro con un periodo razonablemente corto, tal como unas pocas horas o días. El orden de

aplicar los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas A-1 a A-64 y la Tabla P y los principios activos tal como se describen arriba no es esencial para poner en práctica la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u otros principios activos para obtener efectos específicos, por ejemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de manera conocida per se, en ausencia de agentes auxiliares, por ejemplo mediante molienda, cribado y/o compresión de un principio activo sólido y en presencia de al menos un agente auxiliar, por ejemplo mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el agente auxiliar (agentes auxiliares). Estos procesos para preparar las composiciones y el uso de los compuestos I para preparar estas composiciones son también un objeto de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, tales como pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, revestimiento, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente son otros

objetos de la invención. Las tasas habituales de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente de 1 a 2000 g de principio activo por hectárea, en particular 10 a 1000 g/ha, preferiblemente 10 a 600 g/ha.

Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para que coincida con el peligro de infestación de la plaga en cuestión. De manera alternativa, el principio activo puede llegar a las plantas mediante el sistema radicular (acción sistémica), empapando el emplazamiento de las plantas con una composición líquida o incorporando el principio activo en forma sólida en el emplazamiento de las plantas, por ejemplo, en la tierra, por ejemplo, en forma de gránulos (aplicación a la tierra). En el caso de los arrozales, tales gránulos se pueden introducir en forma dosificada en el arrozal anegado.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención y composiciones de los mismos son también adecuados para la protección de material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de viveros, contra plagas del tipo arriba mencionado. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de plantarlo, por ejemplo, se pueden tratar las semillas antes de sembrarlas. Alternativamente, el compuesto se puede aplicar a los granos de semilla (recubrimiento), empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando el material de propagación se planta en el sitio de aplicación, por ejemplo, en el surco para la semilla

durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal tratado de este modo son otros objetos de la invención. Tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y de la plaga/hongos a controlar, y generalmente está entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferiblemente entre 5 y 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como entre 10 y 100 gramos por 100 kg de semillas.

El término semilla abarca semillas y propárgulos de plantas de todos los tipos, incluyendo pero no limitados a semillas verdaderas, trozos de semillas, chupones, granos, bulbos, frutos, tubérculos, gránulos, rizomas, esquejes, brotes cortados y similares, y en una realización preferida significa las semillas.

La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con un compuesto de fórmula (I) o que lo contienen. La expresión "recubiertas o tratadas con y/o que contienen" generalmente significa que el principio activo se encuentra mayoritariamente en la superficie de las semillas en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del principio puede penetrar en el material seminal, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto seminal se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención proporciona un material de propagación vegetal al que se adhiere un compuesto de fórmula (I). Además, en la presente se proporciona una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).

El tratamiento de las semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como el revestimiento de semillas,

recubrimiento de semillas, espolvoreo de semillas, remojo de semillas y granulado de semillas. La aplicación del compuesto de fórmula I para el tratamiento de las semillas puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido, tal como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.

Ejemplos biológicos:

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Ciertos compuestos de la invención se pueden diferenciar de los compuestos conocidos debido a su mayor eficacia con tasas de aplicación bajas, que puede ser verificada por un experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales que se exponen en los Ejemplos, empleando tasas de aplicación más bajas, cuando proceda, por ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

Ejemplo B1: *Diabrotica balteata* (Gusano de la raíz del maíz):

Se trataron brotes de maíz colocado sobre una capa de agar en placas de microtitulación de 24 pocillos pulverizándolos con disoluciones acuosas de prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6 a 10 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento en las muestras por comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P16, P24, P25, P26, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P49, P50, P51, P52, P54, P55, P56, P58, P59, P60, P64, P67, P68, P69, P72, P73, P74, P75, P76, P77, P78, P79, P80, P81, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B2: Euschistus heros (chinche hedionda marrón neotropical)

Se pulverizaron disoluciones acuosas de prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO sobre hojas de soja sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos. Después de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N2. Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento en las muestras por comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P24, P25, P26, P27, P29, P30, P32, P34, P35, P41, P42, P44, P45, P46, P49, P52, P53, P54, P55, P58, P59, P61, P64, P72, P73, P77, P78, P79, P80, P81, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B3: Frankliniella occidentalis (Trips occidental de las flores):Alimentación/actividad de contacto

Se colocaron discos foliares de girasol en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de disoluciones de partida de 10 000 de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de Frankliniella de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 7 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P45, P64, P72, P78, P83, P85

Ejemplo B4: Chilo suppressalis (barrenador del arroz rayado)

Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial con disoluciones de prueba acuosas preparadas a partir de disoluciones concentradas de 10 000 ppm de DMSO mediante una pipeta. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6-8 por pocillo). Se evaluó la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento en las muestras por comparación con muestras no tratadas 6 días después de la infestación. Existe un efecto de control de Chilo suppressalis en una muestra de prueba cuando al menos una de las categorías (es decir, mortalidad, inhibición de la alimentación e inhibición del crecimiento) es superior a la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado un control de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P25, P26, P32, P42, P43, P49, P50, P58, P59, P61, P64, P66, P67, P68, P69, P72, P73, P74, P75, P76, P77, P78, P79, P80, P81, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B5: Plutella xylostella (polilla de las coles)

Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial con disoluciones de prueba acuosas preparadas a partir de disoluciones concentradas de 10 000 ppm de DMSO mediante una pipeta. Después de secar, los huevos de Plutella se pipeteraron a través de una plantilla de plástico sobre papel absorbente de gel y la placa se cerró con el mismo. Se evaluó la mortalidad y la inhibición

del crecimiento en las muestras por comparación con muestras no tratadas 8 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P3, P5, P8, P9, P15, P23, P24, P25, P26, P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P49, P50, P51, P52, P54, P55, P56, P58, P59, P60, P61, P63, P64, P67, P68, P69, P70, P72, P73, P74, P75, P76, P77, P78, P79, P80, P81, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B6: *Myzus persicae* (áfido verde del durazno):

Actividad alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones de partida de 10 000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P24, P26, P34, P42, P46, P50, P61, P64, P72, P73, P82, P83, P85, P87, P89

Ejemplo B7: *Myzus persicae* (áfido verde del duraznero).

Actividad sistémica

Se colocaron raíces de plántulas de arveja infestadas con una población de áfidos de diferentes edades directamente en las disoluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de disoluciones de partida de 10 000 de

DMSO. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de colocar las plántulas en las disoluciones de prueba.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de mortalidad con una tasa de prueba de 24 ppm:

P26, P34, P35, P45, P46, P64, P82, P83, P84, P89

Ejemplo B8: *Myzus persicae* (áfido verde del duraznero).

Actividad intrínseca

Se prepararon compuestos de prueba con una pipeta a partir de disoluciones concentradas de 10000 ppm de DMSO en placas de microtitulación de 24 pocillos y se mezcló con agar. Las placas se taparon con parafilm estirado. Se colocó una plantilla de plástico con 24 agujeros sobre la placa y se colocaron plántulas de chicharo infestadas directamente sobre el parafilm. La placa infestada se cerró con un papel secante de gel y otra plantilla de plástico y luego se puso al revés. Se evaluó la mortalidad en las muestras 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de mortalidad con una tasa de prueba de 12 ppm:

P21, P23, P24, P25, P26, P29, P30, P34, P35, P42, P43, P45, P46, P49, P50, P52, P54, P55, P58, P59, P61, P64, P72, P73, P75, P77, P78, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B9: *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra)

Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones de prueba acuosas preparadas a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Se evaluó la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento en las

muestras por comparación con muestras no tratadas 3 días después de la infestación. Existe un efecto de control de *Spodoptera littoralis* en una muestra de prueba cuando al menos una de las tres categorías (es decir, mortalidad, inhibición de la alimentación e inhibición del crecimiento) es superior a la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado un control de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P24, P25, P26, P32, P35, P36, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P49, P50, P51, P52, P54, P56, P58, P59, P61, P64, P68, P69, P70, P72, P73, P74, P75, P76, P77, P78, P79, P80, P81, P82, P83, P84, P85, P86, P87, P88, P89

Ejemplo B10: *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra)

Se aplicaron los compuestos de prueba con una pipeta a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO en placas de 24 pocillos y se mezclaron con agar. Se colocaron semillas de lechuga sobre el agar y se cerró la placa con múltiples pocillos con otra placa que también contenía agar. Después de 7 días, el compuesto se absorbió por las raíces y la lechuga creció hasta la placa que hacía de tapa. Después, las hojas de lechuga se cortaron en la placa que hacía de tapa. Se añadieron por pipeteo huevos de *Spodoptera* a través de una plantilla de plástico en un papel de transferencia de gel húmedo y la placa de la tapa se cerró con éste. Se evaluó la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento en las muestras por comparación con muestras no tratadas 6 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos proporcionaron un efecto de al menos el 80% en al menos una de las tres categorías (mortalidad, inhibición de la alimentación, o inhibición del crecimiento) a una velocidad de prueba de 12.5 ppm:

P25, P26, P32, P42, P43, P45, P49, P50, P54, P55, P58, P59, P85, P87, P89

Ejemplo B11: Tetranychus urticae (arañuela de dos manchas): Actividad alimentación/contacto

Se pulverizaron discos foliares de porotos en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones de partida de 10 000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de arañas de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras de una población variada (etapas móviles) 8 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P27, P34, P62, P79, P83

Ejemplo B12: Thrips tabaci (arañuelas de la cebolla) Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron sobre ellos disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones de partida de 10 000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de trips de distintas edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P25, P26, P29, P30, P32, P34, P35, P42, P46, P49, P50, P52, P89

Ejemplo B13: Actividad contra Myzus persicae (áfido verde del melocotón):

Se prepararon compuestos de prueba con un robot de manipulación de líquidos a partir de disoluciones concentradas de 10 000 ppm de DMSO en placas de microtitulación de 96 pocillos y se mezcló con una disolución de sacarosa. Se estiro el parafilm sobre la placa de microtitulación de 96 pocillos y se colocó una plantilla de plástico con 96 orificios sobre la placa. Se tamizaron los áfidos en los pocillos directamente sobre el parafilm. Las placas infestadas se cerraron con un cartón secante de gel y una segunda plantilla de plástico y luego se puso al revés. Se evaluó la mortalidad en las muestras 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 50 ppm:

P11, P15, P17, P18, P20, P21, P23, P24, P25, P26, P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P40, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P49, P50, P51, P52, P54, P55, P58, P59, P60, P64, P67, P68, P69, P83, P85, P87, P88, P89

Ejemplo B14: Actividad contra *Plutella xylostella* (palomilla dorso de diamante):

Se trataron placas de microtitulación de 96 pocillos que contenían una dieta artificial con disoluciones de prueba acuosas preparadas a partir de disoluciones concentradas de 10 000 ppm de DMSO, mediante un robot de manipulación de líquidos. Tras secar, se infestaron huevos (~30 por pocillo) sobre una placa anidada que se suspendió por encima de la dieta. Los huevos eclosionan y las larvas L1 se desplazan a la dieta. Se evaluó la mortalidad en las muestras 9 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de mortalidad promedio de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 500 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P9, P15, P20, P21, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P48, P49, P50, P51, P52, P54, P55, P58, P59, P60, P70, P71, P89

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