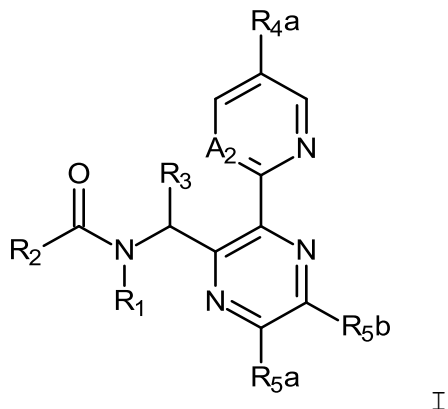


COMPUESTOS DE DIAZINA-AMIDA ACTIVOS COMO PESTICIDAS

La presente invención se refiere a derivados activos como
pesticidas, en particular compuestos de diazina-amida
activos como insecticidas, a procesos para su preparación,
5 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
10 uso para controlar ectoparásitos en animales (tales como un
animal mamífero o no mamífero).

Se han encontrado ahora nuevos compuestos de diazina amida
activos como pesticidas.

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



donde

R₁ es H, alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, aminocarbonil-
alquilo C₁-C₆, hidroxycarbonil-alquilo C₁-C₆, nitroalquilo
20 C₁-C₆, trimetilsilano-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
haloalquinilo C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂-,
cicloalquil C₃-C₄-alquilo C₁-C₂-, donde el grupo
cicloalquilo C₃-C₄ está sustituido con 1 o 2 átomos de

halógeno, oxetan-3-il-CH₂-, bencilo o bencilo sustituido con halógeno o haloalquilo C₁-C₆;

R₂ se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, y fenilo, piridina, pirimidina, pirazina y piridazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, a condición de que el(los) sustituyente(s) no se encuentre(n) en ninguno de los carbonos adyacentes al carbono al que se une C=X, y cada sustituyente se selecciona independientemente de:

alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, halógeno, SF₅, CN, CONH₂, y C(S)NH₂; R₃ es alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;

A₂ es CR_{4b} o N;

R_{4b} es hidrógeno, o halógeno;

R_{4a} es ciano, o haloalcoxi C₁-C₃;

R_{5a} y R_{5b} se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, alcoxi C₁-C₃, y haloalcoxi C₁-C₃; o sales agroquímicamente aceptables, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos 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 ácidos, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido fosforoso o un ácido hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos C₁-C₄ que están no sustituidos 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 tales como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos
5 orgánicos, tales como alcano C₁-C₄- o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo metano o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por
10 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, una mono-, di- o trialkuilamina inferior, por ejemplo, etil-,
15 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-
20 óxido o en forma de sal, por ejemplo, una forma de sal útil desde un punto de vista agronómico.

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

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de las sales.

30 El término "alquilo C₁-C_n", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado

saturado, de cadena lineal o ramificado, unido a través de cualquiera de los átomos de carbono que tienen de 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-
5 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-
10 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 C_1-C_n ", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un radical alquilo
15 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
20 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,
25 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-
30 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
5 "fluoroalquilo C_1-C_2 " se referirá a una radical alquilo C_1-C_2 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
10 pentafluoroetilo.

El término "alcoxi C_1-C_n ", como se utiliza en el presente documento, 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
15 través de un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, n-butoxilo, 1-metilpropoxilo, 2-metilpropoxilo o 1,1-dimetiletoxilo. El término "haloalcoxi C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a
20 un radical alcoxi C_1-C_n 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 trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4-clorobutoxi.

25 El término "cianoalquilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo C_1-C_n saturado de cadena lineal o ramificado 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
30 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 "cicloalquilo C_3-C_n ", como se usa en el presente documento se refiere a grupos cicloalquilo de 3-n miembros, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término "cicloalquil C_3-C_n -alquilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 a n miembros con un radical alquilo, cuyo radical alquilo está conectado al resto de la molécula. En caso de que el grupo cicloalquil C_3-C_n -alquilo C_1-C_2 - esté sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden encontrarse en el grupo cicloalquilo o el radical alquilo.

El término "aminocarbonil-alquilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por grupo $CONH_2$.

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

El término "nitroalquilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo donde uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por grupo NO_2 .

El término "alquilsulfanilo C_1-C_n " o "haloalquiltio C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo C_1-C_n unido a través de un átomo de azufre. De forma similar, el término "haloalquilsulfanilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto haloalquilo C_1-C_n unido a través de un átomo de azufre.

El término "alquilsulfinilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo C_1-C_n unido a través del átomo de azufre del grupo $S(=O)$. De forma similar, el término "haloalquilsulfinilo C_1-C_n ", como
5 se usa en el presente documento, se refiere a un resto haloalquilo C_1-C_n unido a través del átomo de azufre del grupos $S(=O)$.

El término "alquilsulfonilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquilo C_1-C_n
10 unido a través del átomo de azufre del grupo $S(=O)_2$. De forma similar, el término "haloalquilsulfonilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto haloalquilo C_1-C_n unido a través del átomo de azufre del $S(=O)_2$

15 El término "trimetilsilano-alquilo C_1-C_n ", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo 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 ", como se usa en el presente
20 documento, 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 ", como se usa en el
25 presente documento, 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 ", como se usa en el presente
30 documento, 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 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto alquinilo C_2-C_n
5 sustituido con uno o más átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes.

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.

10 Los grupos piridina, pirimidina, pirazina y piridazina (sin sustituir o sustituidos) para R_2 y R_4 están cada uno conectados mediante un átomo de carbono en el anillo respectivo al resto del compuesto.

Como se usa en el presente documento, el término "control"
15 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.

La línea escalonada como se usa en el presente documento,
20 por ejemplo, en M-1 y L-1, representan el punto conexión/unión al resto del compuesto.

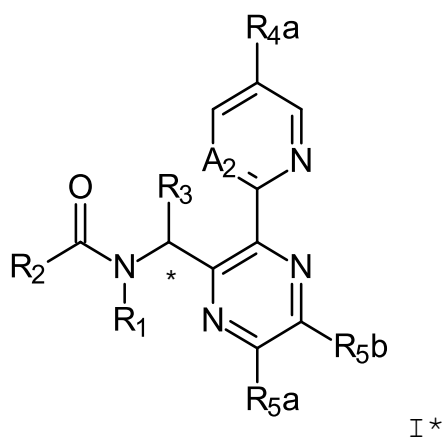
Tal como se usa en el presente documento, el término "plaga" se refiere a insectos, acarinas, nematodos y moluscos que se encuentran en agricultura, horticultura,
25 silvicultura, el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como fruta, grano y madera); y las plagas asociadas con el daño de estructuras realizadas por el hombre. El término plaga abarca todas las fases en el ciclo de vida de la plaga.

30 Tal como se usa en el presente documento, 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.

Como apreciará un experto en la técnica, los compuestos de fórmula I contienen un centro estereogénico que está indicado con un asterisco en la estructura posterior:

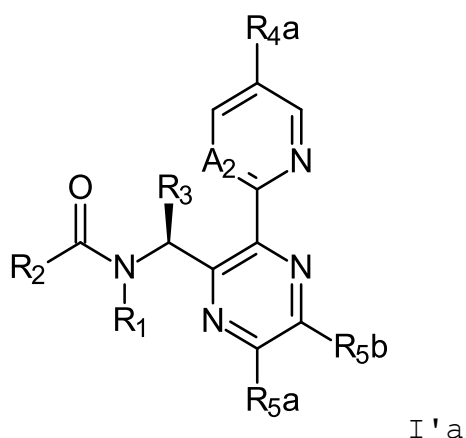


15

donde R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, R_{5b}, y A₂ son como se definen en el primer aspecto.

La presente invención contempla tanto racematos como enantiómeros individuales. Se exponen a continuación compuestos que tienen una estereoquímica preferida.

20



Son compuestos particularmente preferidos de la presente invención, compuestos de fórmula I'a:

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , R_{5b} , y A_2 son como se definen en el primer aspecto, y estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I'a), y sales agroquímicamente aceptables de los mismos.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que el grupo al que se hace referencia está o bien sin sustituir o bien sustituido por un sustituyente designado, por ejemplo, "cicloalquilo C_3-C_4 está opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno" significa cicloalquilo C_3-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 sustituido con 1 átomo de halógeno y cicloalquilo C_3-C_4 sustituido con 2 átomos de halógeno.

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

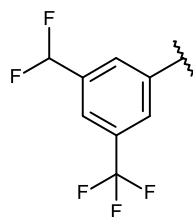
En una realización de cada aspecto de la invención, R_1 es

- A. hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo o $HCH \equiv CCH_2-$; o
- B. hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; o
- C. hidrógeno; o
- D. metilo; o
- E. ciclopropilmetilo.

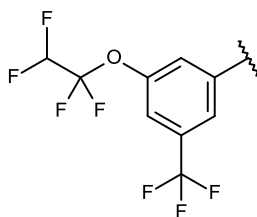
En una realización de cada aspecto de la invención, R_2 es

A. fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, o
el fenilo, piridina, pirimidina, pirazina y
piridazina, cada uno de los cuales está opcionalmente
5 sustituido con de uno a tres sustituyentes, a
condición de que el(los) sustituyente(s) no se
encuentre(n) en ninguno de los carbonos adyacentes al
carbono al que se une $C=X$, y cada sustituyente se
selecciona independientemente de: haloalquilo C_1-C_3 ,
10 haloalquiltio C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , y
halógeno; o

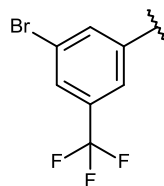
B. uno de M-1 a M-13



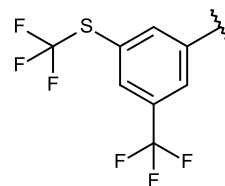
M-1



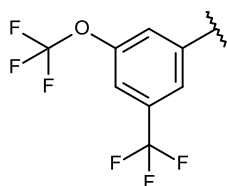
M-2



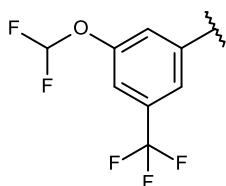
M-3



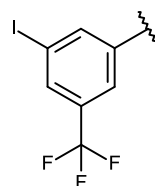
M-4



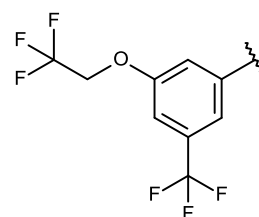
M-5



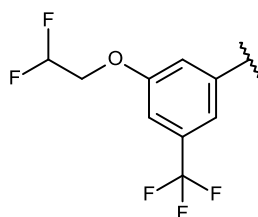
M-6



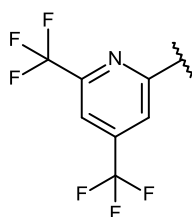
M-7



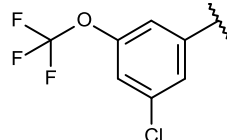
M-8



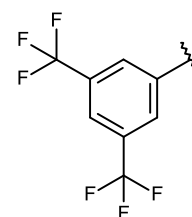
M-9



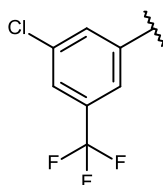
M-10



M-11



M-12



M-13

C. uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8, M-9, M-11 M-12 o M-13;

o

D. uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8, M-9, M-12 o M-13; o

5 E. uno de M-3, M-4, M-6, M-8; M-9, M-12 o M-13; o

F. uno de M-3, M-6, M-8, M-9, M-12 o M-13; o

G. uno de M-3, M-8, M-12 o M-13; o

H. uno de M-6, M-9 o M-12; o

I. uno de M-3, M-8 o M-12; o

10 J. uno de M-3, M-12 o M-13 o

K. M-12 o M-13.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_3 es

A. alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3 ; o

B. metilo.

En una realización de cada aspecto de la invención, A_2 es

5 A. N; o

B. $C-R_{4b}$, donde R_{4b} es hidrógeno o halógeno (tales como Cl, F, Br e I); preferentemente R_{4b} es hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_{4a} es

A. ciano, o fluoroalcoxi C_1-C_3 ; o

10 B. ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, o 2,2-difluoroetoxi.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_{5a} y R_{5b} , independientemente entre sí, son

A. hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ; o

15 B. se seleccionan de hidrógeno, bromo, cloro, metilo, metoxi; o

C. hidrógeno.

La presente invención, por consiguiente, pone a disposición un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes R_1 ,

20 R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , R_{5b} , A_1 y A_2 como se han definido anteriormente en todas las combinaciones/cada permutación.

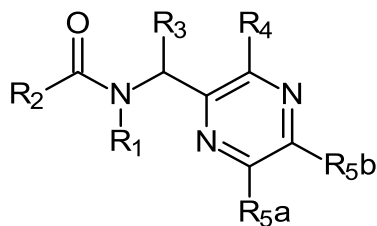
Por consiguiente, se pone a disposición, por ejemplo, un compuesto de fórmula I siendo R_1 la realización B (es decir, hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo); siendo R_2 una

25 realización C (es decir, uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8, M-9, M-11 M-12 o M-13); siendo R_3 la realización B (es decir, metilo); siendo A_2 la realización B (es decir, $C-R_{4b}$, donde R_{4b} es hidrógeno o halógeno (tales como Cl, F, Br e I); preferiblemente R_{4b} es hidrógeno); siendo R_{4a} la realización

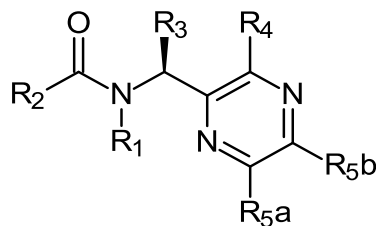
30 A (es decir, ciano, o fluoroalcoxi C_1-C_3); y siendo R_{5a} la realización A (es decir, se selecciona de hidrógeno,

halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃); y siendo R_{5b} la realización C (es decir, hidrógeno).

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



I-A

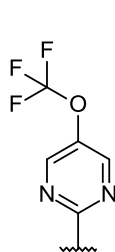


I'-A

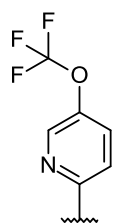
donde R₁, R₂, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen en el primer aspecto, y R₄ es el grupo cíclico que contiene A₂ y el sustituyente R_{4a} como se define en el primer aspecto.

En una realización de cada aspecto de la invención, R₄ (el grupo cíclico que contiene A₂ y el sustituyente R_{4a}) es

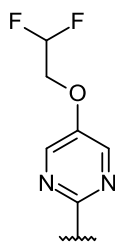
A. seleccionado de L-1 a L-9



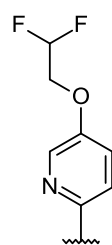
L-1



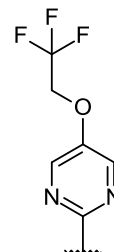
L-2



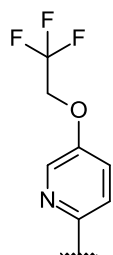
L-3



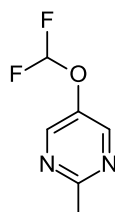
L-4



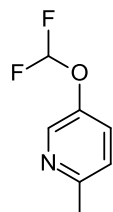
L-5



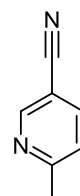
L-6



L-7



L-8



L-9

B. seleccionado de L-1, L-2, L-3, L-4, L-5, L-6, L-7, L-8, y L-9; o

C. seleccionado de L-1, L-3, L-5, L-6, L-7, L-8 y L-9; o

D. seleccionado de L-1, L-2, L-7, L-8 y L-9; o

- E. seleccionado de L-3, L-4, L-7, L-8 y L-9; o
F. seleccionado de L-1, L-3, L-5, L-7, L-8 y L-9; o
G. seleccionado de L-1, L-5, L-7, L-8 y L-9; o
H. L-7, L-8 o L-9; o
5 I. L-3, L-7 o L-9; o
J. L-8 o L-9; o
K. L-5 o L-9; o
L. L-7 o L-9; o
M. L-1 o L-9; o
10 N. L-9.
L-1, L-5, L-7, L-8 y L-9.
- En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I o tiene como R₁ hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo o HCH≡CCH₂-; como R₂ uno de M-1 a M-13: como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1 a L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.
15
- En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-1 a M-13: como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1 a L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.
20
- En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno; como R₂ uno de M-1 a M-13: como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1 a L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.
25
- En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8,
30

M-9, M-11, M-12, o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1 a L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.

En una realización de cada aspecto de la invención, el
5 compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8, M-9, M-11 M-12 o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1, L-2, L-3, L-4, L-5, L-6, L-7, L-8, o L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno,
10 alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-4, M-5, M-6, M-8, M-9, M-11, M-12 o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1,
15 L-2, L-3, L-4, L-5, L-6, L-7, L-8, o L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-6, M-8, M-9, M-12
20 o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1 a L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-6, M-8, M-9, M-12
25 o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1, L-2, L-3, L-4, L-5, L-6, L-7, L-8, o L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
30 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-4, M-6, M-8, M-9,

o M-12; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1, L-2, L-7, L-8 y L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
5 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-4, M-6, M-8, M-9, o M-12; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-3, L-4, L-7, L-8 y L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
10 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-8, M-12, o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L1 a L9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
15 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-8, M-12, o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-1, L-2, L-7, L-8 y L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
20 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-8, M-12, o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L-3, L-4, L-7, L-8 y L-9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
25 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-8, M-12, o M-13; como R₃ metilo; como R₄ uno de L7, L8 o L9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo, o
30 ciclopropilmetilo; como R₂ uno de M-3, M-8, o M-12; como R₃ metilo; como R₄ L9; y como R_{5a} y R_{5b}, cada uno hidrógeno.

En un segundo aspecto, la presente invención pone a disposición una composición que comprende un compuesto de fórmula I tal como se define en el primer aspecto, uno o más auxiliares y un diluyente, y opcionalmente uno o más de
5 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
10 al ataque por una plaga una cantidad insecticida, acaricida, nematocida 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 un cuarto aspecto, la presente invención pone a
15 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 de
20 fórmula I 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
25 mismo, un compuesto de fórmula I tal como se definió en el primer aspecto o una composición tal como se definió en el segundo aspecto.

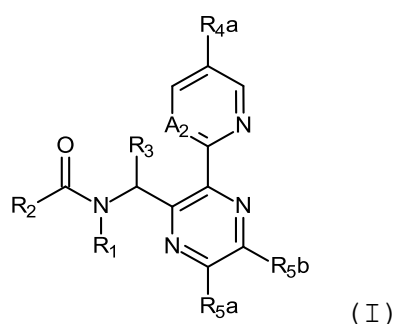
La presente invención en un aspecto adicional proporciona un método de control de parásitos en o sobre un animal que
30 lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto. La presente invención

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 de fórmula I tal como se define en el primer aspecto. La presente invención
5 proporciona además un método para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se define en el primer aspecto, a un animal que lo necesita.

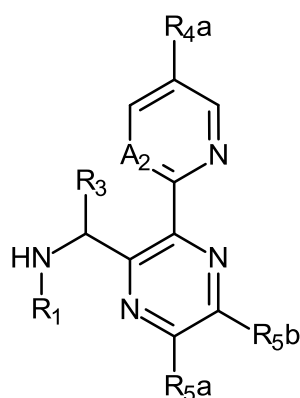
10 Los expertos en la técnica pueden preparar compuestos de fórmula I siguiendo métodos conocidos. Más específicamente los compuestos de fórmulas I y I'a, y los productos intermedios de los mismos pueden prepararse tal como se describe a continuación en los esquemas y ejemplos.
15 Determinados centros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

El proceso de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I se lleva a cabo por métodos
20 conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I

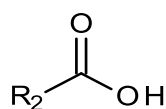


pueden prepararse mediante reacción de una amina de fórmula
II



II

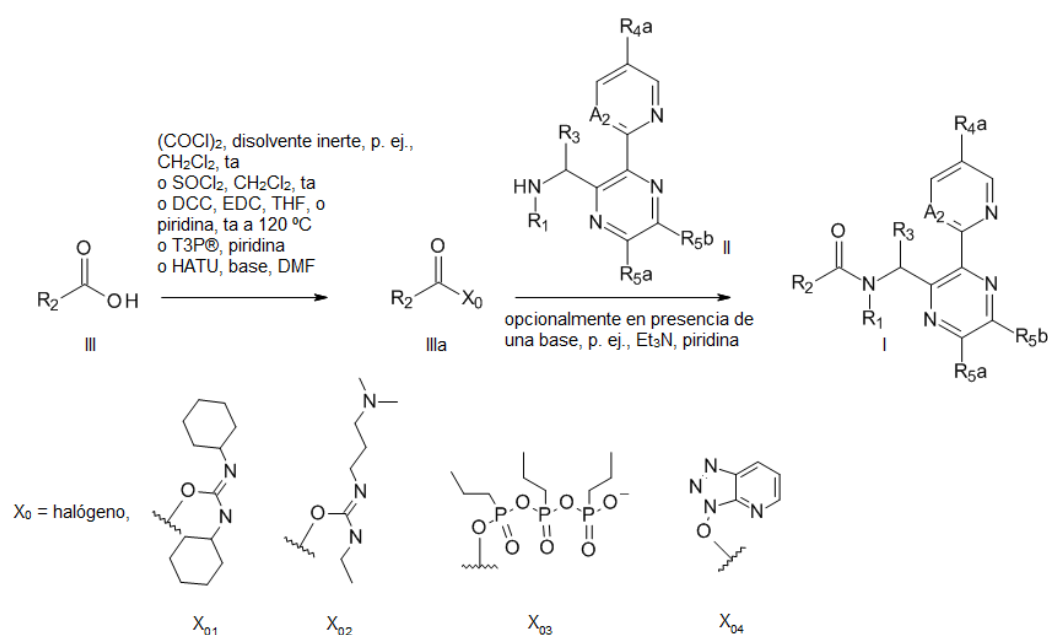
donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III



III

donde R_2 es como se define en la fórmula I. La química se describe con mayor detalle en el Esquema 1.

Esquema 1:

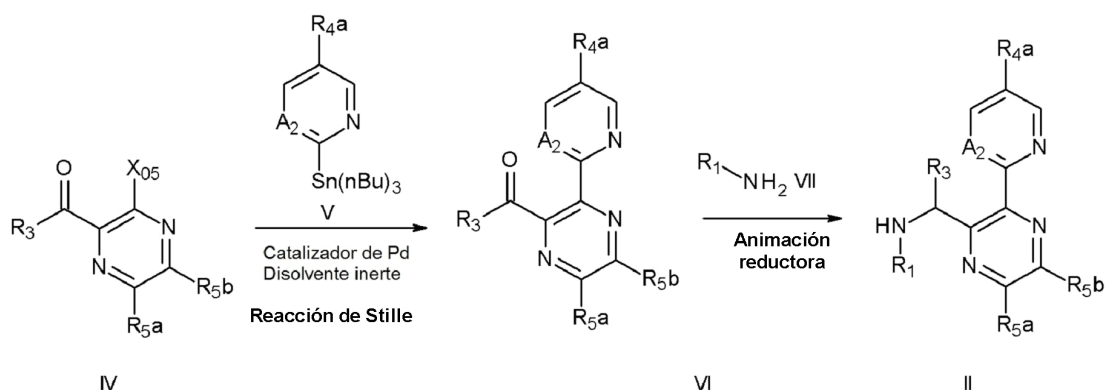


En el Esquema 1, los compuestos de fórmula III, donde R_2 es como se define en la fórmula I, se activan para dar

compuestos de fórmula IIIa por métodos conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en Tetrahedron, 61 (46) , 10827-10852, 2005. Por ejemplo, los compuestos donde X₀ es halógeno se forman por tratamiento
5 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 como dicloruro de metileno o THF a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, preferiblemente 25 °C. El tratamiento de IIIa con
10 compuestos de fórmula II, donde R₁, R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, conduce a compuestos de fórmula I. Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por tratamiento
15 de compuestos de fórmula III con diciclohexil carbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) para dar las especies activadas IIIa, donde X₀ es X₀₁ o X₀₂, en un disolvente inerte, por ejemplo, piridina, o THF, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo
20 trietilamina, a temperaturas entre 50-180 °C. Además, un ácido de la fórmula III también puede activarse por reacción con un reactivo de acoplamiento, tal como anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P®) o hexafluorofosfato de O-(7-Aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-
25 tetrametiluronio (HATU) para proporcionar compuestos de fórmula IIIa, donde X₀ es X₀₃ y X₀₄ como se describe, por ejemplo, en Synthesis 2013, 45, 1569 y Journal Prakt. Chemie 1998, 340, 581. La reacción posterior con una amina de fórmula II proporciona compuestos de fórmula I.

Los intermedios de fórmula II, donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2:



$X_{05} = \text{Cl, Br, I, OMs, OTs u OTf}$

En el Esquema 2, los compuestos de fórmula II, donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula VI, donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, con compuestos de fórmula VII (donde R_1 es como se define en la fórmula I), por ejemplo, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaBH_3CN , preferiblemente con NaBH_3CN como reactivo reductor, en un disolvente adecuado, preferiblemente, en ácido acético a temperatura ambiente de forma análoga al documento WO2002/088073, página 35. Como alternativa, otro sistema de reactivo para la aminación reductora utiliza una combinación de $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ y NaBH_4 en presencia de una amina de fórmula VII y también puede proporcionar compuestos de fórmula II (véase Synthesis 2003 (14), 2206).

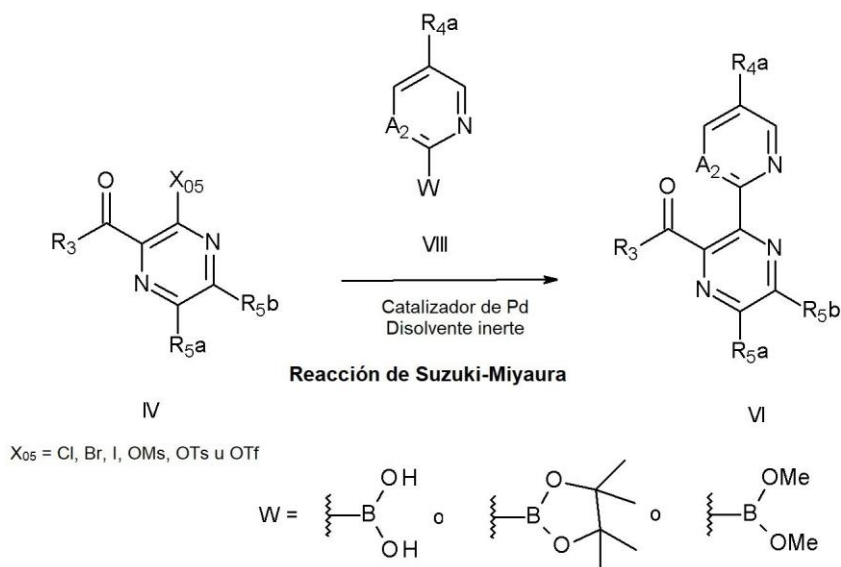
Los compuestos de fórmula VI, donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse por una reacción de Stille entre los compuestos de fórmula IV, donde X_{05} es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo,

arilsulfonato, alquilsulfonato o trifluorometanosulfonato y R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, y los compuestos de estaño de fórmula V (donde A_2 y R_{4a} son como se definen en la fórmula I) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), o (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio - diclorometano (complejo 1:1), en un disolvente inerte, tal como DMF, acetonitrilo, o dioxano, opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como potasio, fluoruro de cesio, o cloruro de litio, y opcionalmente en presencia de un catalizador adicional, por ejemplo, yoduro de cobre (I). Dichas reacciones de acoplamiento de Stille son bien conocidas por los expertos en la técnica, y se han descrito, por ejemplo, en J. Org. Chem., **2005**, 70, 8601, J. Org. Chem., **2009**, 74, 5599, Angew. Chem. Int. Ed., **2004**, 43, 1132, Heterocycles **2010**, 80, 1215 y J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 16433.

Como alternativa, los compuestos de fórmula VI (donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I) también pueden prepararse por una reacción de Suzuki (Esquema 3), que implica, por ejemplo, hacer reaccionar los compuestos de fórmula IV (donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I y X_{05} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, arilsulfonato, alquilsulfonato o trifluorometanosulfonato) con compuestos de fórmula VIII, donde W puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo, $B(OH)_2$ o un éster pinacol borónico. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador basado en paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio o (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio-

diclorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como carbonato sódico o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, dioxano y agua o DMF y agua, preferiblemente en una atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede estar comprendida preferentemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Dichas reacciones de Suzuki se conocen bien por los expertos en la técnica y se han informado, por ejemplo, en J. Organomet. Chem. 576, **1999**, 147-168, Science of Synthesis **2010**, 45b, 547, Eur. J. Org. Chem. **2012**, (31), 6248 y Synthesis **2017**, 49, 4372.

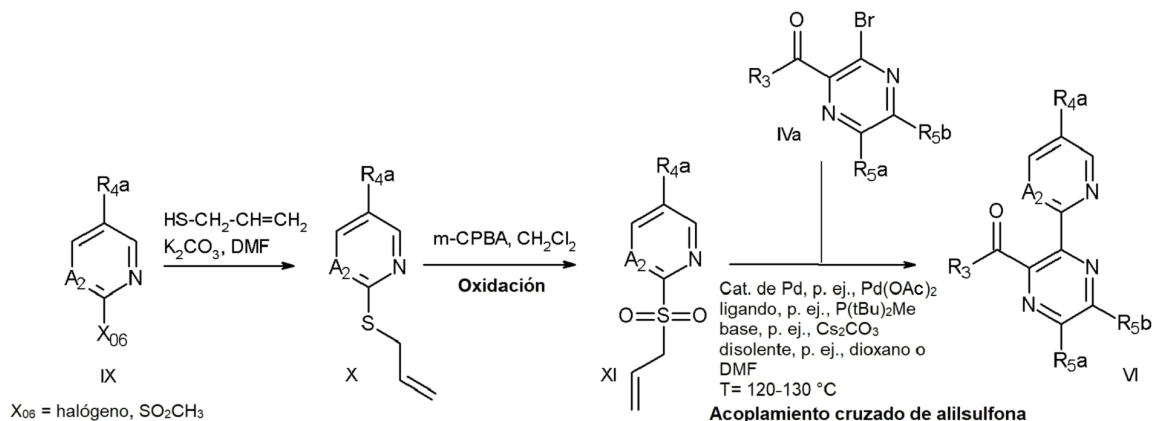
Esquema 3:



Los compuestos de fórmula IV generalmente están disponibles en el mercado.

Como alternativa, los compuestos de fórmula VI, donde R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, se describen en el Esquema 4.

Esquema 4:



Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI, donde R₃, A₂, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse por una reacción de acoplamiento de alil sulfona de compuestos de fórmula IVa (donde R₃, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen en la fórmula I) con compuestos de fórmula XI, donde A₂ y R_{4a} se definen en la fórmula I, en disolventes adecuado, preferiblemente dioxano o DMF, en presencia de un catalizador de Pd, preferiblemente acetato de paladio, un liando, por ejemplo, diterc-butil(metil)fosfano, y una base, por ejemplo, Cs₂CO₃ usualmente tras el calentamiento a temperaturas entre 120 a 130 °C. Dichos procesos se han descrito, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 15916.

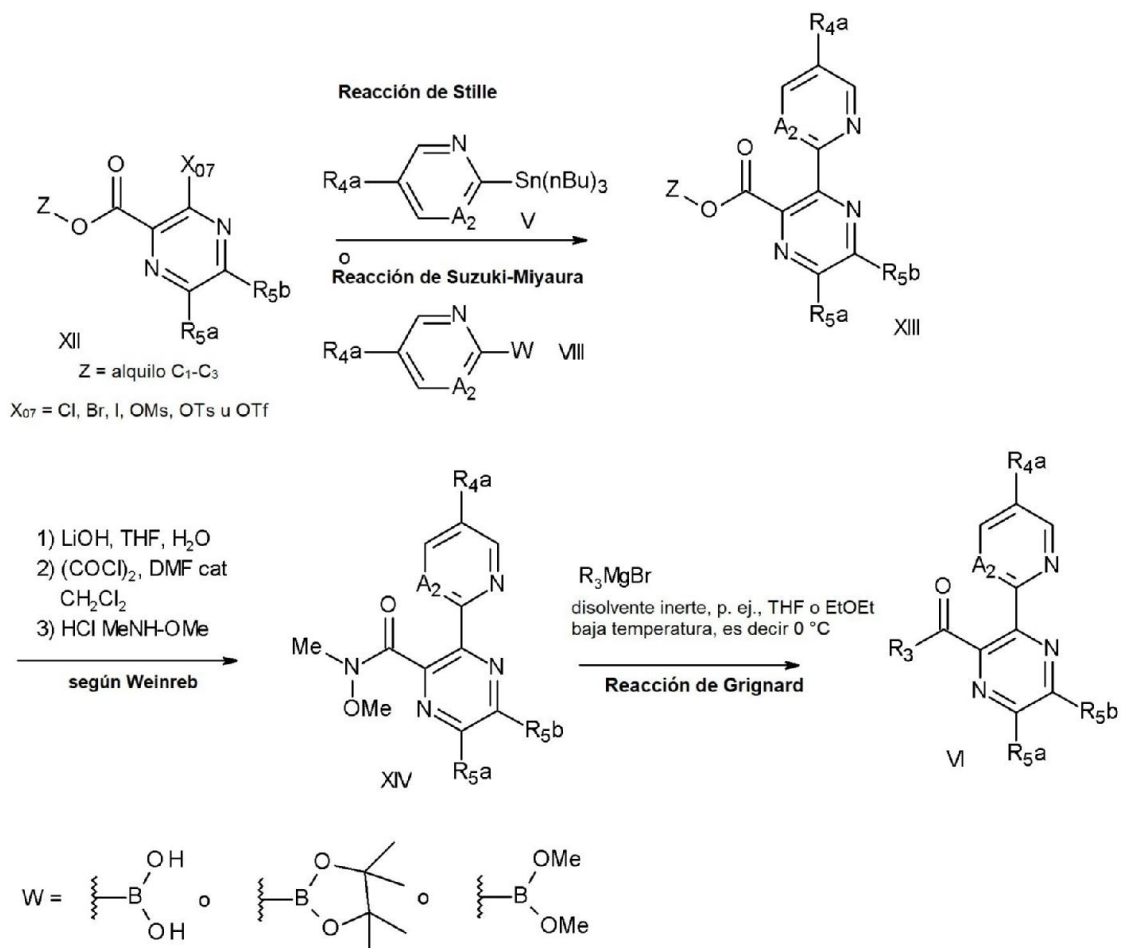
Los intermedios requeridos de fórmula XI pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula IX (donde A₂ y R_{4a} se definen como para la fórmula I y X₀₆ es halógeno o metil sulfona) a través de la sustitución nucleófila con prop-2-eno-1-tiol y la posterior oxidación con mCPBA. Dicha transformación se conoce bien y se informa, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. **2018**, 140, 15916.

Como alternativa, los compuestos de fórmula VI, donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, se describen en el Esquema 5.

5 Los compuestos de fórmula VI (donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I) pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula XIV con un reactivo de Grignard R_3MgBr , por ejemplo, $MeMgBr$ a temperaturas inferiores, preferiblemente de 0 a 25 °C en un disolvente adecuado tal como THF o éter dietílico.

10 Las amidas de Weinreb de fórmula XIV (donde A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I) pueden prepararse en tres etapas a partir de los compuestos de fórmula XIII donde A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I y Z es alquilo C_1-C_6 . Los compuestos de fórmula XIII se
15 convierten en ácidos carboxílicos mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, WO2011/143365, página 138), y la activación (véase el Esquema 1) de los ácidos carboxílicos posteriores seguido de tratamiento con N-metoxi-N-metilamina (de acuerdo con Weinreb et al. Tet.
20 Lett. 1981, 39, 3815) conduce a compuestos de fórmula XIV. Los compuestos de fórmula XIII, donde A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I y Z es alquilo C_1-C_6 , pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula XII (donde R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la
25 fórmula I, Z es alquilo C_1-C_6 , y X_{07} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo) con compuestos de fórmula V (reacción de Stille) o compuestos de fórmula VIII (reacción de Suzuki-Miyaura) en presencia de un catalizador de paladio como se describe en detalle en el Esquema 2 y 3.

Esquema 5:



En un proceso alternativo (Esquema 6), los compuestos de fórmula II, donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se definen como

5 en la fórmula I, pueden prepararse por una reacción de sustitución nucleófila del compuesto de fórmula XVI, donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I y X_{08} es OMs, OTs u OTf, con aminas de fórmula VII en

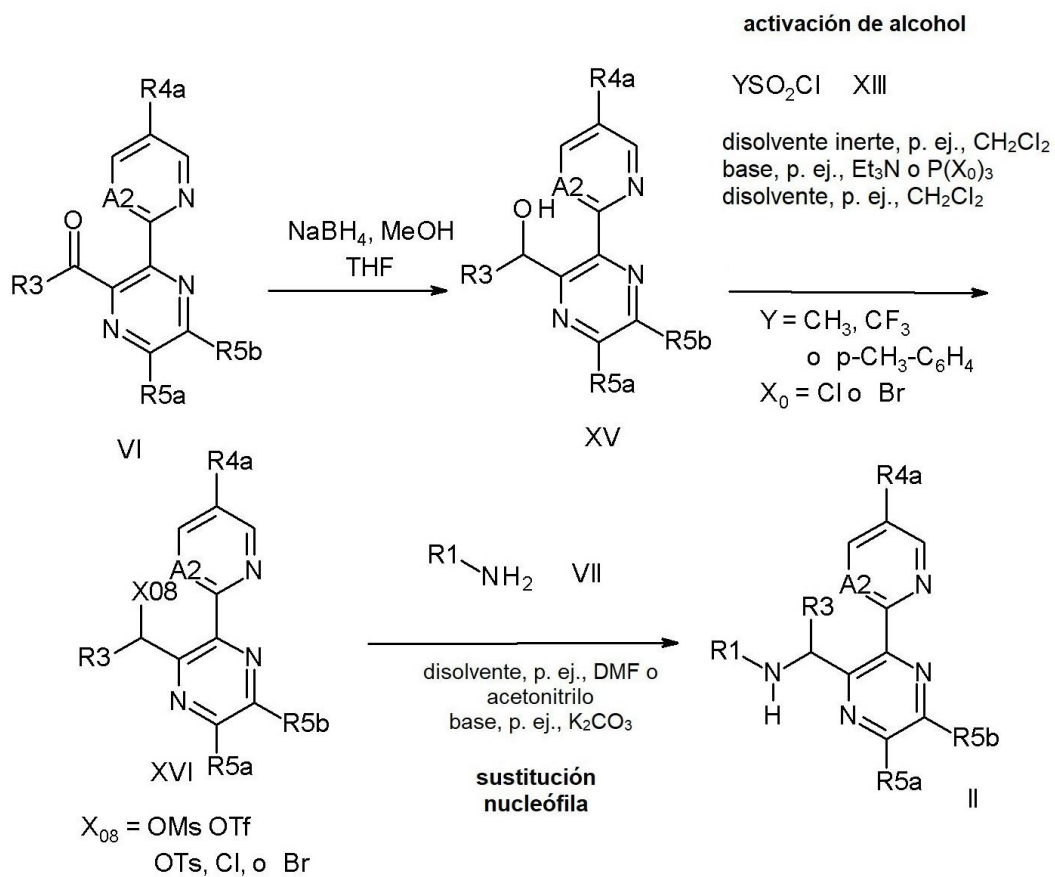
10 disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo o DMF, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, usualmente tras el calentamiento a temperaturas entre la temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 40°C al punto de

ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas.

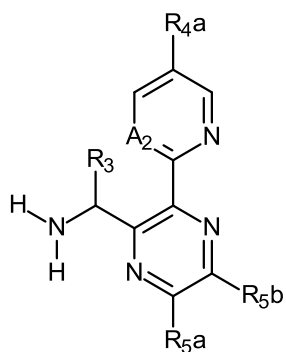
Los compuestos de fórmula XVI, donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , R_{5b} se definen como en la fórmula I y X_{08} es OMs, OTs u OTf, pueden prepararse por la activación de los alcoholes de fórmula XV donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} se definen como en la fórmula I con compuestos de fórmula XIII donde Y es CH_3 , CF_3 o $p-CH_3-C_6H_4$ en un disolvente inerte, preferiblemente en dicloruro de metileno y en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. Los alcoholes de fórmula XV también pueden activarse para los haluros de alquilo XVI (donde X_{08} es Cl o Br) por tratamiento con compuestos de fósforo, por ejemplo, $P(X_0)_3$, donde X_0 es cloro o bromo, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Dichas transformaciones de grupos funcionales generales se describen, por ejemplo, en Organische Chemie. 4. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2005, pág. 393 ff y Chem Commun. **2014**, 50, 5756.

Los compuestos de fórmula XV donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} se definen como en la fórmula I, pueden prepararse por reducción de cetonas VI (donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I), por ejemplo, con $NaBH_4$ de la manera habitual (véase, por ejemplo, el documento WO2012/082997, página 141), preferiblemente en MeOH como disolvente.

Esquema 6:

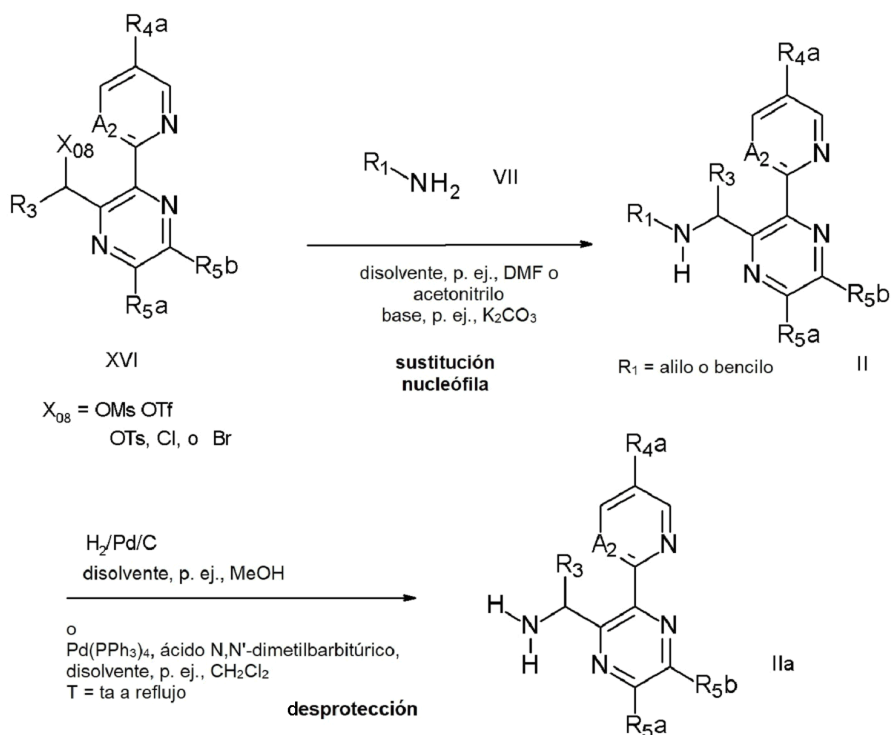


Otra metodología más para preparar compuestos de fórmula general de IIa se describe en el Esquema 7.



IIa

Esquema 7:



Por lo tanto, la reacción de sustitución nucleófila del compuesto de fórmula XVI con las aminas de fórmula VII

5 proporciona los compuestos de fórmula II (donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se definen como en la fórmula I) como ya se ha descrito en detalle en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula II adecuados con un grupo protector, por ejemplo, R_1 es bencilo, puede hidrogenarse con hidrógeno en

10 presencia de paladio (sobre carbono) en un disolvente, por ejemplo, MeOH o EtOH, para dar los compuestos de fórmula IIa donde R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se define como en la fórmula I (véase, por ejemplo, Synlett, **2010**, (18), página 2708). Los compuestos de fórmula II, donde R_1 es alilo, y

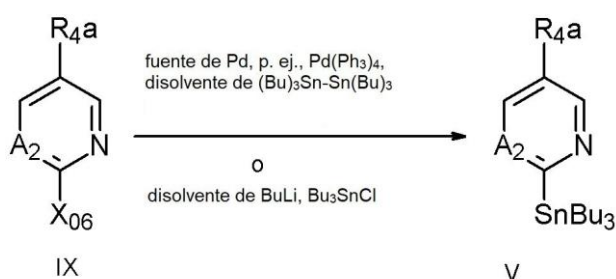
15 R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen en la fórmula I, también pueden convertirse en los compuestos de fórmula IIa por reacción con ácido N,N'-dimetilbarbitúrico en presencia de un catalizador de Pd, preferiblemente

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, por ejemplo, CH_2Cl_2 para proporcionar los compuestos de fórmula IIa de acuerdo con J. Org. Chem. 1993, 58, 6109.

- 5 La formación de los compuestos de fórmula V, donde A_2 y R_{4a} son como se definen en la fórmula I, se describe en el Esquema 8.

Los compuestos de fórmula V, donde A_2 y R_{4a} son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse por el
10 tratamiento de compuestos de fórmula IX con una fuente de paladio, tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ y bis(tributilestaño) en un disolvente adecuado, tal como DMF usualmente tras el calentamiento a temperaturas entre 100 a 130 °C. Dichos procesos se han descrito, por ejemplo, en
15 Molecular Pharmacology, 90(3), 177-187; **2016**. Como alternativa, los compuestos de fórmula V también pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula IX con n-butil litio y cloruro de tributilestaño en un disolvente adecuado, tal como THF, usualmente a una
20 temperatura inferior, tal como de -78 °C a 0°C. Dichos procesos se han descrito, por ejemplo, en US20180273562.

Esquema 8:

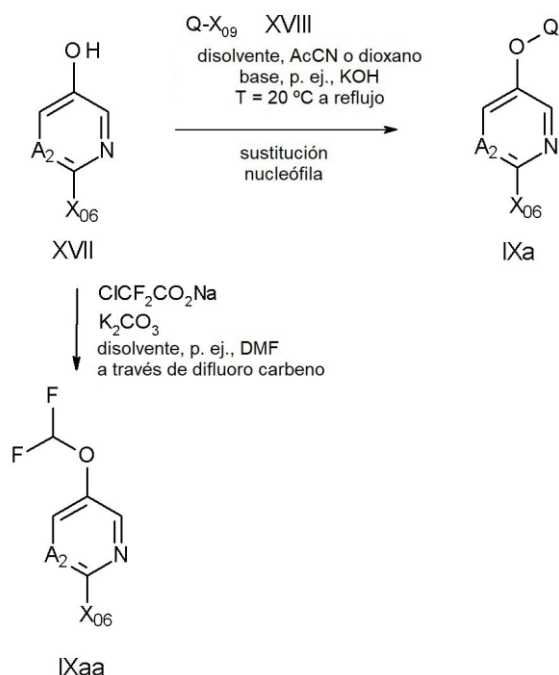


$\text{X}_{06} = \text{Cl, o Br}$

Los compuestos de fórmula IXa y IXaa, donde A_2 es como se define en la fórmula I, X_{06} es un grupo saliente, tal como
25

Cl, Br y Q es haloalquilo C₁-C₃, están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9:



5

Por lo tanto, los compuestos de fórmula IXa, donde A₂ es como se define en la fórmula I, X₀₆ es un grupo saliente, tal como Cl o Br, y Q es haloalquilo C₁-C₃, pueden obtenerse por la alquilación de los compuestos XVII con un compuesto de fórmula XVIII, donde Q es haloalquilo C₁-C₃ y X₀₉ es un grupo saliente, tal como Cl, Br, F, I, OSO₂CF₃, u OSO₂CH₃, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio o potasio, en un disolvente, tal como acetonitrilo o DMF a temperaturas entre 20-80 °C. Dichas reacciones se conocen bien por los expertos en la técnica y se han informado, por ejemplo, en véase, por ejemplo, Med. Chem. Letts., **2017**, 8(5), pág. 543-548 y Bio. Med. Chem. Letts., **2017**, 27(11), 2420-2423.

10

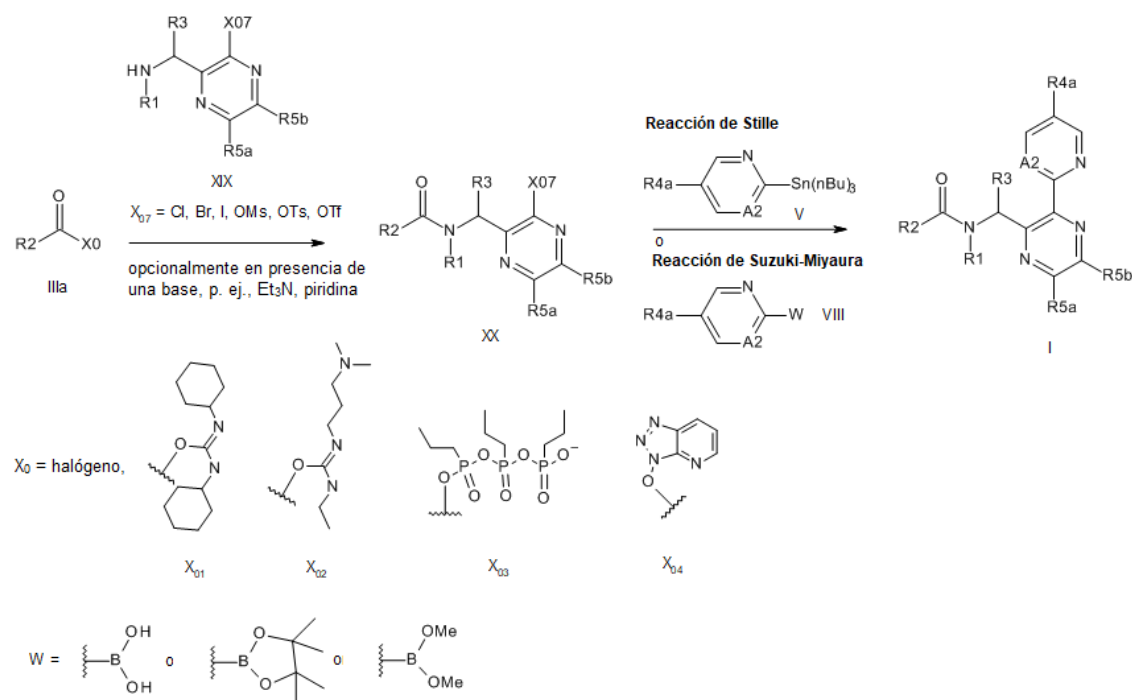
15

Los compuestos de fórmula IXaa, donde A₂ es como se define en la fórmula I, X₀₆ es un grupo saliente, tal como Cl o Br, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XVII por tratamiento con una fuente de difluorocarbano, por ejemplo, ClCF₂CO₂Na o CF₂SO₂OCHF₂ en presencia de una base tal como KOH, carbonato de potasio, y similares, en un disolvente inerte a temperaturas entre 20-80 °C. Dichos procedimientos se han descrito, por ejemplo, en J. Fluor. Chem. **2017**, 203, 155, y el documento US2013/0225552, página 128, y Org. Process Res. Dev., **2011**, 15, 721.

Los compuestos de fórmula XVII están disponibles comercialmente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XX, donde R₁, R₂, R₃, R_{5a}, y R_{5b} se definen en la fórmula I y X₀₇ se define en el Esquema 5, siguiendo la síntesis descrita en el Esquema 10.

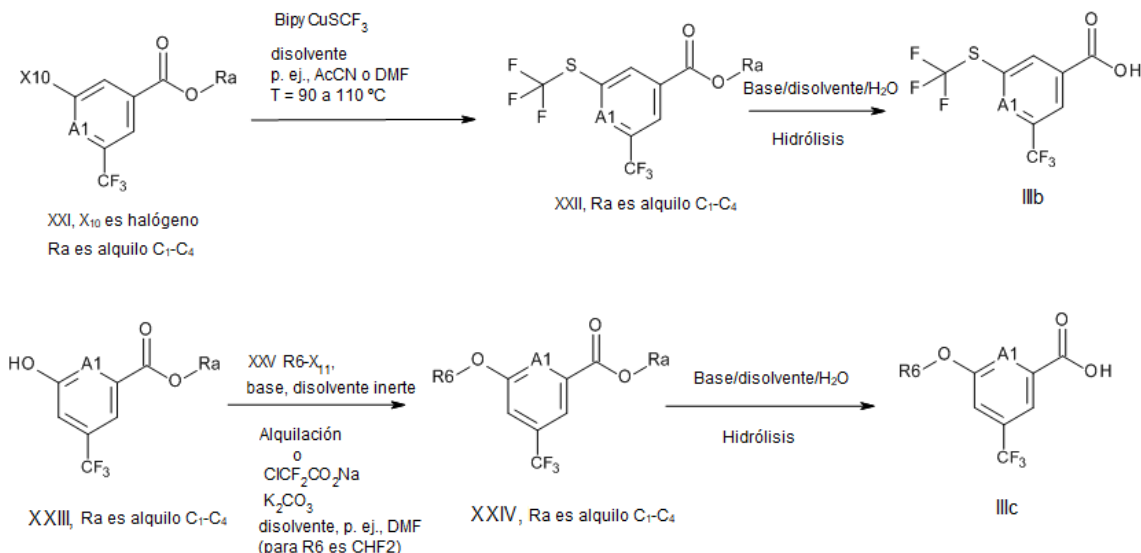
Esquema 10:



Se pueden preparar compuestos de fórmula I mediante reacción de compuestos de fórmula XX con compuestos de fórmula V (reacción de Stille) o compuestos de fórmula VIII (reacción de (Suzuki-Miyaura) en presencia de un catalizador de paladio como se describe en detalle en los Esquemas 2 y 3. Los compuestos de fórmula XX pueden sintetizarse por reacción de un compuesto activado de fórmula IIIa con una amina de fórmula XIX, donde R_1 , R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se definen en la fórmula I y X_{07} se define en el Esquema 5, siguiendo las condiciones detalladas en el Esquema 1.

Se conocen compuestos de fórmula III, por ejemplo, están comercialmente disponibles ácido 3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)benzoico CAS: [2248290-21-1], ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico CAS: [328-67-6], ácido 3-yodo-5-(trifluorometil)benzoico CAS: [28186-62-1], o pueden prepararse por los expertos en la técnica. Por ejemplo, véanse también los documentos WO 2013/171712, WO 2012/117000, WO2017/192385. Algunos compuestos de fórmula IIIb y IIIc son nuevos y se han preparado especialmente para permitir la preparación de compuestos de fórmula I. La síntesis de dichos compuestos se muestra en el esquema 11:

Esquema 11

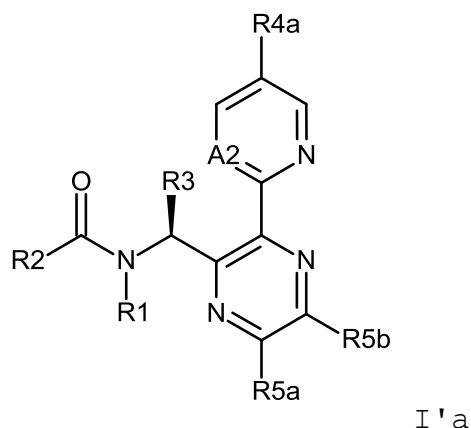


Como se muestra en el esquema 11, los compuestos de fórmula XXI, donde X₁₀ es halógeno, preferiblemente bromo o yodo, A₁ es nitrógeno o metano, y Ra es alquilo C₁-C₄, se pueden tratar con un reactivo de cobre bipiridina (bpy)CuSCF₃, donde bpy es bipiridilo, en un disolvente inerte tal como acetonitrilo o DMF, a temperaturas entre temperatura ambiente y 120 °C, opcionalmente bajo calentamiento por microondas, para dar compuestos de fórmula XXII, donde A₁ y Ra son como se definen para la fórmula XXI. Este tipo de química es conocida y se ha descrito en la biografía, por ejemplo, en *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 1548-1552. Un reactivo preferido para esta transformación es (bpy)CuSCF₃ (CAS [1413732-47-4]).

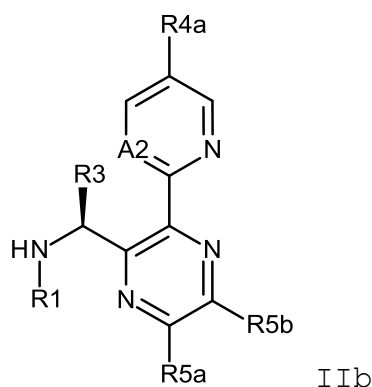
Los compuestos de fórmula XXII se convierten en compuestos de IIIb por hidrólisis de éster, por ejemplo, reacción con una base, por ejemplo, litio, potasio o hidróxido de sodio, en agua opcionalmente en presencia de un disolvente miscible en agua, como THF, acetona, dioxano y similares. Dichas reacciones se conocen bien por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula XXIV, donde R_6 es alquilo C_1-C_3 , o haloalquilo C_1-C_3 , y R_a es alquilo C_1-C_4 , pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula XXV, donde X_{11} es Cl, Br, F, I,
 5 OSO_2CF_3 , u OSO_2CH_3 , en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, K_2CO_3 , o Cs_2CO_3 , en un disolvente inerte, tal como THF, DMF, o acetonitrilo, para dar los compuestos de fórmula XXIV. Los compuestos de fórmula XXIV, donde R_6 es CHF_2 , se preparan por tratamiento con difluorocarbano
 10 generado *in situ* de forma análoga a los procedimientos descritos para la preparación de IXaa en el esquema 9. La hidrólisis de compuestos de fórmula XXIV para dar compuestos de fórmula IIIc es como se ha descrito anteriormente.

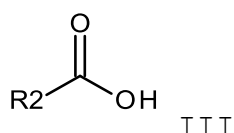
15 Los compuestos de fórmula I'a



pueden prepararse mediante reacción de una amina de fórmula IIb

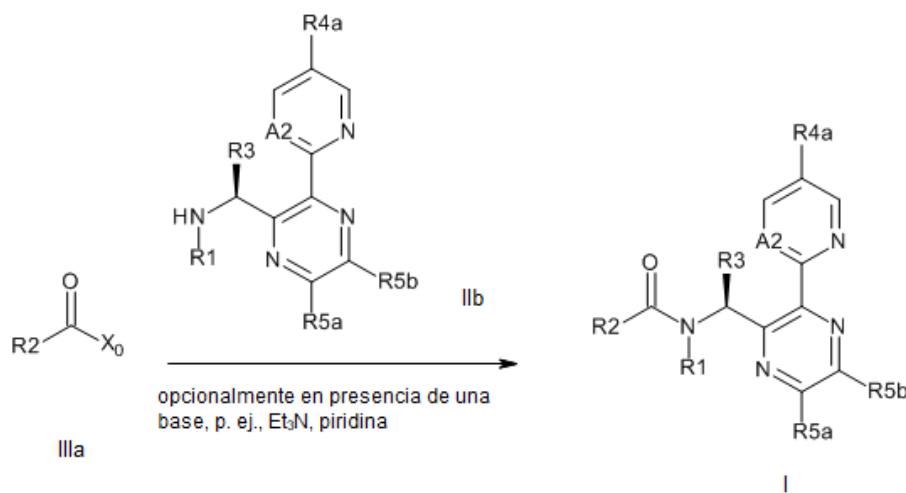


donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se describen en la fórmula I, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula III, donde R_2 se describe como anteriormente en la fórmula I.



La química se describe en más detalle en el Esquema 12.

Esquema 12:



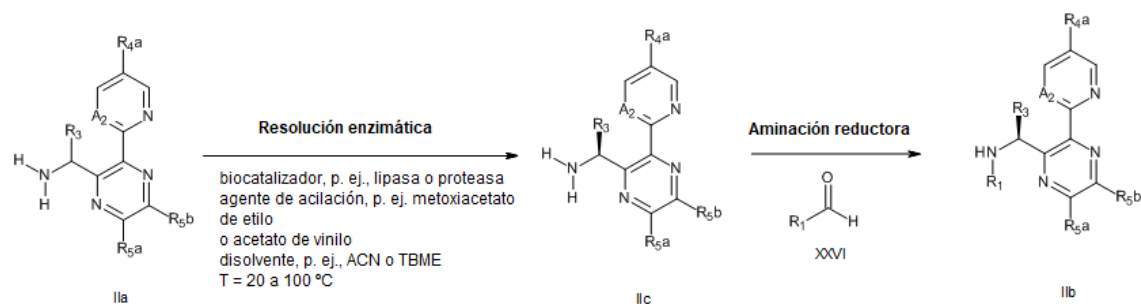
Los compuestos de fórmula IIIa, donde R_2 se describe en la fórmula I y X_0 se describe en el Esquema 1, se pueden tratar con compuestos de fórmula IIb, donde R_1 , R_3 , A_2 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se describen en la fórmula I, bajo condiciones descritas en detalle en el Esquema 1. La formación de los

compuestos de fórmula IIIa a partir de los compuestos de fórmula III se describe en el Esquema 1.

La formación de los compuestos de fórmula IIb se describe en el Esquema 13. Los compuestos de fórmula IIb pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula IIc, donde A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se describen en la fórmula I, con compuestos de fórmula XXVI (donde R_1 se define en la fórmula I), por ejemplo, en presencia de $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$, en un disolvente adecuado, preferiblemente en ácido acético a temperatura ambiente de forma análoga al documento WO2002/088073, página 35. Como alternativa, otro sistema de reacción para la aminación reductora utiliza una combinación de $Ti(i-OiPr)_4$ y $NaBH_4$ (véase Synthesis 2003 (14), 2206). Los compuestos de fórmula XXVI generalmente están disponibles en el mercado.

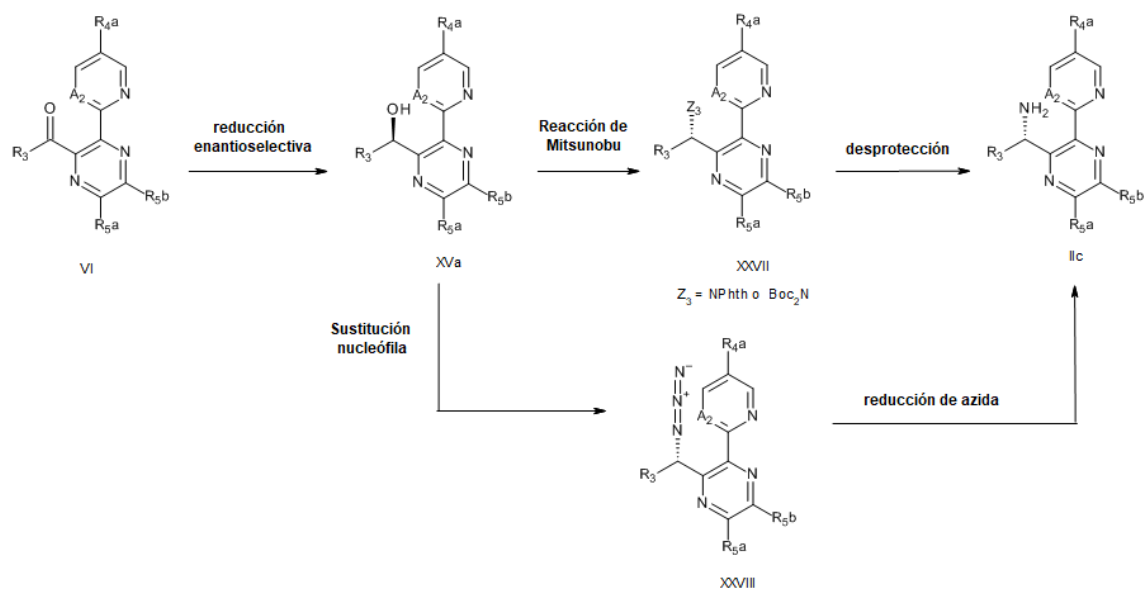
Las aminas de fórmula IIc pueden obtenerse por desracemización biocatalizada de aminas de fórmula IIa. Esto puede hacerse, por ejemplo, usando una lipasa, por ejemplo, lipasa B de *Candida Antarctica* o lipasa de *Pseudomonas fluorescens*, eventualmente en forma inmovilizada (por ejemplo, Novozym® 435) en presencia de un donante de acilo, por ejemplo, metoxiacetato de etilo o acetato de vinilo, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o metil terc-butil éter a temperaturas entre 20 °C a 100 °C. Dichos procesos se describen, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6918-6923 o *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1481-1488. Los resultados estereoquímicos esperados de dicha desracemización enzimática son conocidos por los expertos en la técnica y están documentados en la bibliografía, por ejemplo en *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656-2665 o *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3996-4009.

Esquema 13:



En un proceso alternativo, los compuestos de fórmula IIc se pueden obtener a partir de XVa, donde A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} se describen en la fórmula I, siguiendo la síntesis descrita en el Esquema 14.

Esquema 14:



Las aminas de fórmula IIc pueden obtenerse a partir de intermediarios de fórmula XXVII, donde A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} se describen en la fórmula I y Z₃ es NPhth o NBoc₂. Dichos intermediarios pueden obtenerse a partir de alcoholes de fórmula XVa mediante una reacción de Mitsunobu, que implica tratar los alcoholes de fórmula XVa con azodicarboxilato de diisopropilo en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, y de una amina tal como

ftalimida o bis(*terc*-butoxicarbonil)amina. Los expertos en la técnica saben que las reacciones Mitsunobu proceden con la inversión del estereocentro, como se describe, por ejemplo, en *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651. A
5 continuación, las aminas de fórmula XXVII pueden transformarse en aminas de fórmula IIc mediante el tratamiento con hidrazina si $Z_3 = \text{NPhth}$ o con TFA si $Z_3 = \text{NBoc}_2$.

Como alternativa, las aminas de fórmula IIc pueden
10 obtenerse por reducción de azidas de fórmula XLIII, donde A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} se describen en la fórmula I, por tratamiento con trifenilfosfina y agua (reacción de Staudinger) o por hidrogenación, por ejemplo, usando un catalizador de paladio en presencia de hidrógeno. Se pueden
15 obtener azidas de fórmula XXVIII mediante tratamiento de alcoholes de fórmula XVa con un reactivo de azidación tal como difenilfosforilazida en un disolvente tal como tolueno o THF en presencia de una base tal como DBU. Los expertos en la técnica saben que dichos procesos proceden con la
20 inversión del estereocentro y se describen en la bibliografía, por ejemplo, en *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2157-2165.

Los alcoholes de fórmula XVa pueden obtenerse por reducción enantioselectiva de cetonas de fórmula VI, donde A_2 , R_3 ,
25 R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se describen en la fórmula I. Dichas reducciones pueden hacerse usando un catalizador, por ejemplo, un catalizador de rutenio o de rodio con un ligando quirral, tal como $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](\text{mesitileno})$ o $\text{RuBF}_4[(R,R)\text{-TsDPEN}](p\text{-cimeno})$ en presencia de un sistema
30 donante de hidrógeno, tal como, por ejemplo, $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ o

donde A_2 , R_3 y R_{4a} se describen en la fórmula I y Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan, independientemente entre sí, de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 u OH . Dichas interconversiones de grupos funcionales son conocidas por los expertos en la técnica y se han descrito ejemplos de dichas transformaciones en la bibliografía, por ejemplo, en *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 19, 4141-4153 o en *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7481-7485. Los compuestos de fórmula XXXVI pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula XXXV por alquilación, por ejemplo, usando una base y un electrófilo, por ejemplo, ácido clorodifluoroacético. Los compuestos de fórmula XXXV pueden prepararse por hidroxilación de compuestos de fórmula XXXIV, donde A_2 y R_3 se describen en la fórmula I, Z_{4a} se selecciona de R_{4a} , halógeno o NH_2 , y Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan, independientemente entre sí, de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 u OH . La conversión de XXXIV en XXXV se puede realizar siguiendo los métodos mencionados en la bibliografía, por ejemplo, en *Org. Lett.* **2016**, 18, 2244-2247 o *Tetrahedron* **2009**, 65, 757-764. Las aminas de fórmula XXXIV pueden obtenerse por condensación de diaminas de fórmula XXXIII, donde Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan, independientemente entre sí, de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 u OH , en dicetonas de fórmula XXXII, donde A_2 y R_3 se describen en la fórmula I, y Z_{4a} se selecciona de R_{4a} , halógeno o NH_2 . Esta condensación puede tener lugar en presencia de un disolvente adecuado, tal como etanol o isopropanol, en presencia de un oxidante, tal como aire o DDQ. Las dicetonas de fórmula XXXII pueden formarse por oxidación de hidroxicetonas de fórmula XXXI, donde A_2 y R_3 se describen en la fórmula I, y Z_{4a} se selecciona de R_{4a} , halógeno o NH_2 . Esta oxidación puede implicar, por ejemplo,

SO₃-piridina, en presencia de DMSO y una base, por ejemplo, trietilamina, o también hipoclorito sódico en presencia de un catalizador tal como TEMPO/Bu₄NHSO₄. Se pueden encontrar ejemplos de dichas oxidaciones en la bibliografía, por ejemplo en *Synlett*, **2014**, 25, 596 o *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5290-5313. Las hidroxicetonas de fórmula XXXI pueden sintetizarse por condensación cruzada de benzoína entre aldehídos de fórmula XXIX, donde A₂ se describe en la fórmula I y Z_{4a} se selecciona de R_{4a}, halógeno o NH₂, y aldehídos de fórmula XXX, donde R₃ es como se describe en la fórmula I. Los aldehídos de fórmula XXX están disponibles comercialmente en forma quirál, como, por ejemplo, Boc-L-alaninal (CAS 79069-50-4) o N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (CAS 881902-36-9). Las condensaciones cruzadas de benzoína se realizan de la manera habitual empleando un organocatalizador tal como una sal de triazolio o una sal de tiazolio en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio o isopropildietilamina en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente. Se han descrito ejemplos de catalizadores para dichas transformaciones en la bibliografía, por ejemplo en *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7539-7542 o en *Org. Lett.* **2016**, 18, 4518-4521.

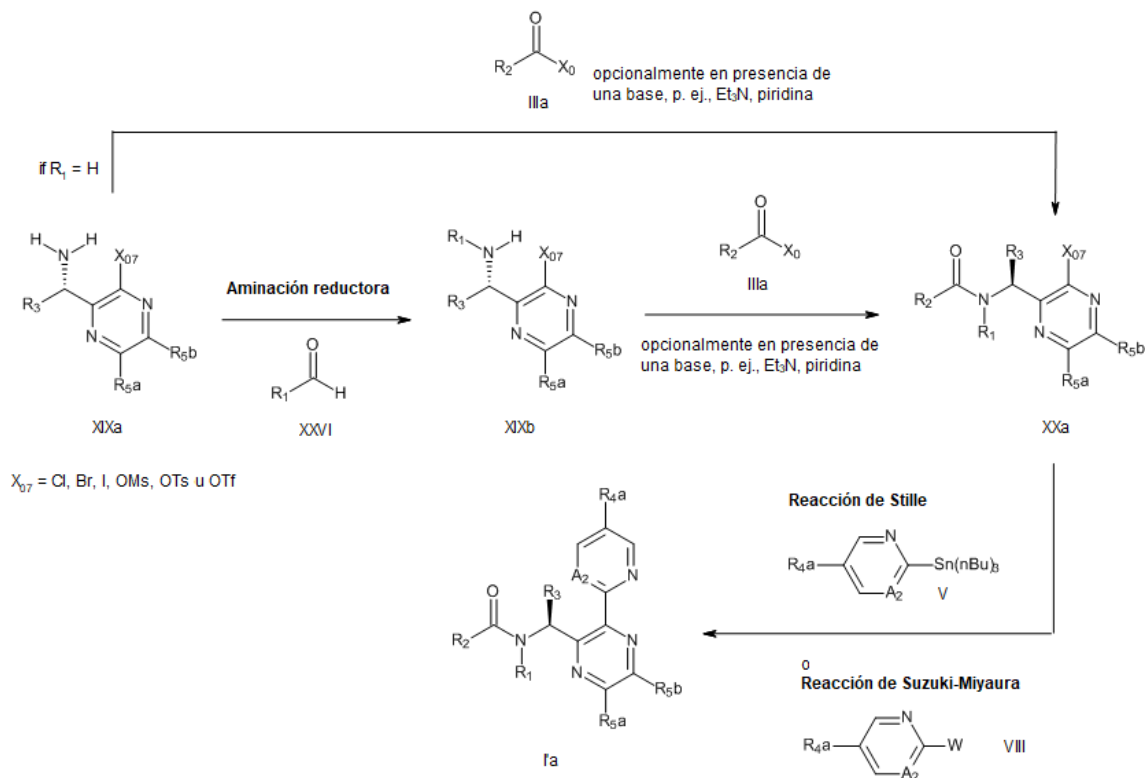
Los compuestos de fórmula XXXVI también pueden obtenerse directamente de compuestos de fórmula XXXIV, por ejemplo usando catálisis de metal de transición o química de diazonio. Dichas interconversiones de grupos funcionales son conocidas por los expertos en la técnica y se pueden encontrar ejemplos en la bibliografía, por ejemplo en *J.*

Am. Chem. Soc. **2019**, *141*, 19257-19262, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5736-5739 o *Heterocycles*, 2004, *63*, 2735-2746.

Los compuestos de fórmula XXXVII pueden obtenerse a partir
5 de los compuestos de fórmula XXXIX, donde A₂, R₃, R_{5a} y R_{5b}
se describen en la fórmula I por alquilación, por ejemplo,
usando una base y un electrófilo, por ejemplo, ácido
clorodifluoroacético. Los compuestos de fórmula XXXIX
pueden sintetizarse a partir de compuestos de fórmula
10 XXXVIII (donde A₂, R₃, R_{5a} y R_{5b} se describen en la fórmula I
y Z_{4a} se selecciona de R_{4a}, halógeno o NH₂) por reacción de
hidroxilación, siguiendo los métodos mencionados en la
bibliografía, por ejemplo en *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2244-2247
o *Tetrahedron* **2009**, *65*, 757-764. Como alternativa, los
15 compuestos de fórmula XXXVII pueden obtenerse a partir de
compuestos de fórmula XXXVIII. Dichas interconversiones de
grupos funcionales son conocidas por los expertos en la
técnica y se pueden encontrar ejemplos en la bibliografía,
por ejemplo en *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19257-19262,
20 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5736-5739 o *Heterocycles*,
2004, *63*, 2735-2746.

Como se muestra en el Esquema 16, los compuestos de fórmula
I'a pueden prepararse, como alternativa, mediante la
reacción de compuestos de fórmula XXa (donde R₁, R₃, R_{5a}, y
25 R_{5b} se definen en la fórmula I, y X₀₇ es un grupo saliente
como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo) con compuestos de
fórmula V (reacción de Stille) o compuestos de fórmula VIII
(reacción de Suzuki-Miyaura) en presencia de un catalizador
de paladio como se describe en detalle en los Esquemas 2 y
30 3.

Esquema 16:



Se pueden preparar compuestos de fórmula I'a mediante reacción de compuestos de fórmula L con compuestos de fórmula V (reacción de Stille) o compuestos de fórmula VIII (reacción de (Suzuki-Miyaura) en presencia de un catalizador de paladio como se describe en detalle en los Esquemas 2 y 3.

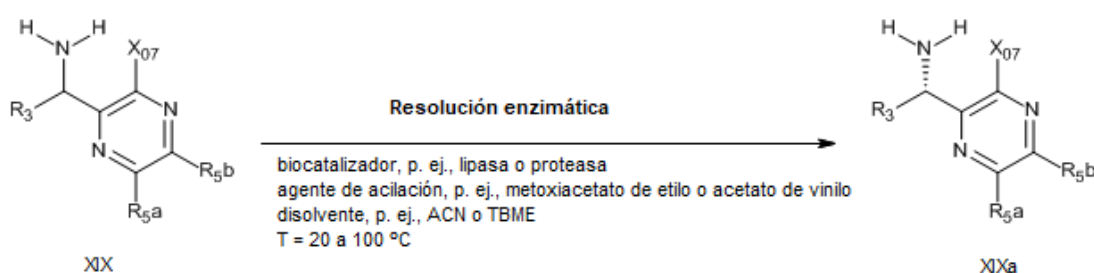
Los compuestos de fórmula XXa pueden prepararse por acoplamiento de aminos de fórmula XIXb (donde R_1 , R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se definen en la fórmula I, y X_{07} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo) y los compuestos de fórmula IIIa, donde R_2 se describe en la fórmula I y X_0 se describe en el Esquema 1, en las condiciones descritas en detalle en el Esquema 1. En estas condiciones, si $R_1 = H$, se pueden obtener los compuestos de fórmula XXa directamente a partir de compuestos de fórmula XIXa (donde

R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se definen en la fórmula I, y X_{07} en un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo).

Los compuestos de fórmula XIXb pueden prepararse por el tratamiento de compuestos de fórmula XIXa, con compuestos de fórmula XXVI (donde R_1 se define en la fórmula I), por ejemplo, en presencia de $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$, en un disolvente adecuado, preferiblemente en ácido acético a temperatura ambiente de forma análoga al documento WO2002/088073, página 35. Como alternativa, otro sistema de reacción para la aminación reductora utiliza una combinación de $Ti(i-OiPr)_4$ y $NaBH_4$ (véase *Synthesis* 2003 (14), 2206).

Se pueden preparar aminas de fórmula XIXa mediante un método de desracemización, que implica, por ejemplo, una acilación selectiva de un enantiómero. Tal ejemplo se describen en mas detalle en el Esquema 17.

Esquema 17:



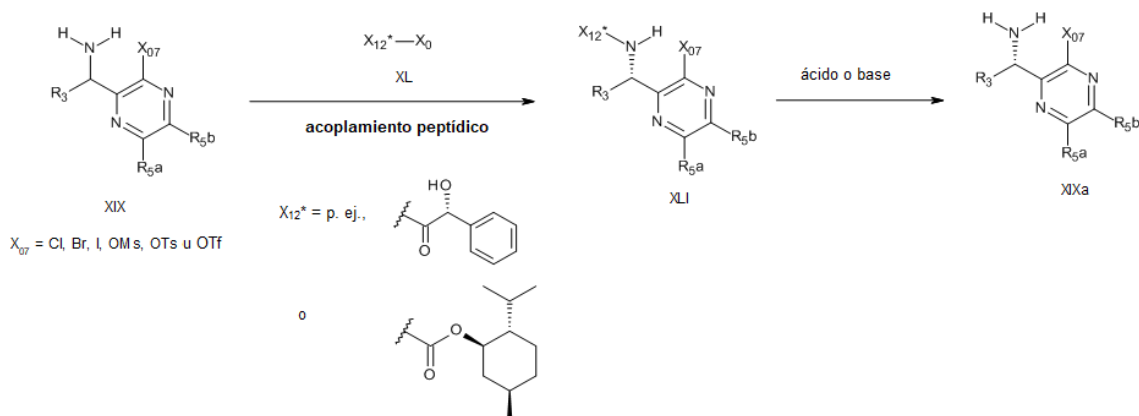
X_{07} = Cl, Br, I, OMs, OTs u OTf

Se pueden obtener aminas de fórmula XIXa mediante desracemización biocatalizada de aminas de fórmula XIX, donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se describen en la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente tal como bromo, cloro o yodo, mesilato, tosilato o triflato. Esto puede hacerse, por ejemplo, usando una lipasa, por ejemplo, lipasa B de *Candida Antarctica* o lipasa de *Pseudomonas fluorescens*,

eventualmente en forma inmovilizada (por ejemplo, Novozym® 435) en presencia de un donante de acilo, por ejemplo, metoxiacetato de etilo o acetato de vinilo, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo o metil terc-
 5 butil éter a temperaturas entre 20 °C a 100 °C. Dichos procesos se describen, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6918-6923 o *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1481-1488. Los resultados estereoquímicos esperados de dicha desracemización enzimática son conocidos por los expertos
 10 en la técnica y están documentados en la bibliografía, por ejemplo en *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656-2665 o *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3996-4009.

Como alternativa, la resolución de aminas de fórmula XIXa puede conseguirse usando un auxiliar quiral, como se describe en el Esquema 18.

Esquema 18

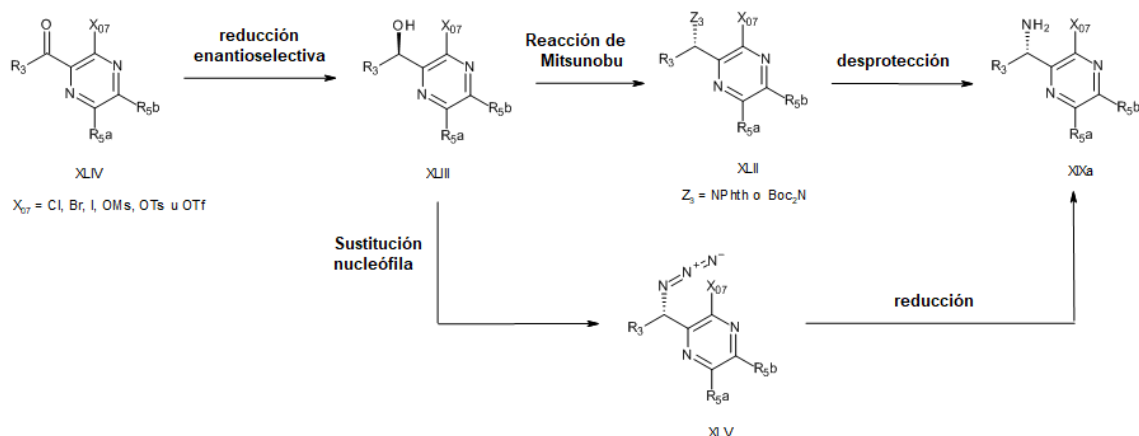


Las aminas de fórmula XIXa pueden prepararse para los intermedios de fórmula XLI, donde R₃, R_{5a}, y R_{5b} se describen en la fórmula I, X₀₇ es un grupo saliente tal como bromo, cloro o yodo, y X₁₂* es un auxiliar quiral por tratamiento con ácidos tales como HCl o bases tales como NaOH. Las aminas de fórmula XLI pueden formarse por acoplamiento de un compuesto quiral de fórmula XL, donde X₀
 20

se describe en el Esquema 1 y X_{12}^* es un resto quirál de quiralidad conocida, con amins de fórmula XIX siguiendo las condiciones detalladas en el Esquema 1. Los auxiliares quirales de fórmula XL se derivan, por ejemplo, de ácido mandélico o cloroformiato de (1R)-metilo. Ejemplos de dichos procesos de desracemización se informan en la bibliografía, por ejemplo en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 485-493.

Como alternativa, las amins de fórmula LVc (donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se definen en la fórmula I, y X_{07} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo), pueden formarse como se describe en el Esquema 19.

Esquema 19:



Se pueden obtener amins de fórmula XIXa pueden obtenerse a partir de intermedios de fórmula XLII, donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} son como se describen en la fórmula I, X_{07} es un grupo saliente como se describe en el Esquema 5 y Z_3 es NPhth o NBoc₂. Se pueden obtener dichos intermedios a partir de alcoholes de fórmula XLIII, donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} se describen en la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente como se describe en el Esquema 5, mediante una reacción de Mitsunobu, que implica tratar los alcoholes de fórmula XLIII con azodicarboxilato de diisopropilo en presencia de

una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, y de una amina tal como ftalimida o bis(*terc*-butoxicarbonil) amina. Los expertos en la técnica saben que las reacciones Mitsunobu proceden con la inversión del estereocentro, como se describe, por ejemplo, en *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651. A continuación, las aminas de fórmula XLII pueden transformarse en aminas de fórmula XIXa mediante el tratamiento con hidrazina si $Z_3 = \text{NPhth}$ o con TFA si $Z_3 = \text{NBoc}_2$.

10 Como alternativa, las aminas de fórmula LI pueden obtenerse por reducción de azidas de fórmula LV, en donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} son como se describen en la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente como se describe en el Esquema 5, mediante tratamiento con trifenilfosfina y agua (reacción de Staudinger) o por hidrogenación, por ejemplo, usando un catalizador de paladio en presencia de hidrógeno. Las azidas de fórmula XLV pueden obtenerse por tratamiento de alcoholes de fórmula XLIII con un reactivo de azidación tal como difenilfosforilazida en un disolvente tal como tolueno o THF en presencia de una base tal como DBU. Los expertos en la técnica saben que dichos procesos proceden con la inversión del estereocentro y se describen en la bibliografía, por ejemplo, en *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2157-2165.

25 Los alcoholes de fórmula XLIII pueden obtenerse por reducción enantioselectiva de cetonas de fórmula XLIV, donde R_3 , R_{5a} , y R_{5b} son como se describen en la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente como se describe en el Esquema 5. Dichas reducciones pueden realizarse usando catalizadores, por ejemplo, un catalizador de rutenio o rodio con un ligando quiral tal como $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](\text{mesitileno})$ o

30

$\text{RuBF}_4[(R,R)\text{-TsDPEN}]$ (p-cimeno) en presencia de un sistema donante de hidrógeno, tal como, por ejemplo, $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ o HCO_2NH_4 . Dichos procesos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5607.

5 Dependiendo del procedimiento o las condiciones de reacción, los reactivos se pueden hacer reaccionar en presencia de una base. Son ejemplos de bases adecuadas, hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos,
10 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
15 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. Algunos ejemplos que pueden
20 mencionarse 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
25 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-
30 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los reactivos 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
5 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.

- 10 Las reacciones se realizan ventajosamente a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente -80°C a aproximadamente $+140^{\circ}\text{C}$, preferentemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente $+100^{\circ}\text{C}$, en muchos casos en el intervalo comprendido entre temperatura ambiente y
15 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 una etapa de reacción reemplazar solamente un sustituyente por otro sustituyente
20 de acuerdo con la invención, o se puede reemplazar una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en la misma etapa de reacción.

Sales de compuestos de fórmula I se pueden preparar de un modo conocido *per se*. De esta forma, por ejemplo, se
25 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 o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

- 30 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 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.

5 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, por ejemplo, en otras sales por adición de ácidos, por ejemplo, mediante el
10 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 adecuado en el que una sal inorgánica que forma, por ejemplo, cloruro de
15 plata, es insoluble y de este modo precipita en la mezcla de reacción.

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

Los compuestos de fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, 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
25 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
30 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
5 anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

Las mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma salina,
10 que pueden obtenerse dependiendo de los materiales de partida y los procedimientos seleccionados, pueden separarse de un modo conocido para obtener los diastereómeros o racematos puros en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo,
15 mediante cristalización, destilación y/o cromatografía fraccionada.

Mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que se pueden obtener de forma similar se pueden resolver para obtener los enantiómeros ópticos mediante métodos
20 conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas
25 inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona quirales, en donde únicamente un enantiómero forma el complejo, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un
30 racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido

alcanfórico, tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en función de
5 sus diferentes solubilidades para proporcionar los diastereómeros, de donde se puede liberar el enantiómero deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes de carácter básico.

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

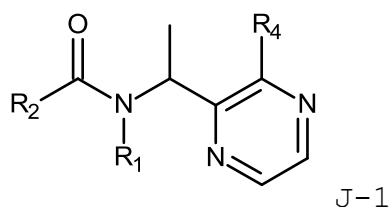
Se pueden preparar N-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H_2O_2 /urea en presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido
20 trifluoroacético. Oxidaciones de este tipo son conocidas de la bibliografía, por ejemplo de *J. Med. Chem.*, 32 (12), 2561-73, **1989** o del documento WO 2000/15615.

Es conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero más eficaz desde un punto de vista biológico, por ejemplo,
25 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
30 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-27 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula J-1.



La Tabla A-1 proporciona 13 compuestos A-1.001 a A-1.013 de fórmula J-1, donde R₁ es H, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R₂ son como se definen en la tabla Z. Por ejemplo, A-1.002 es

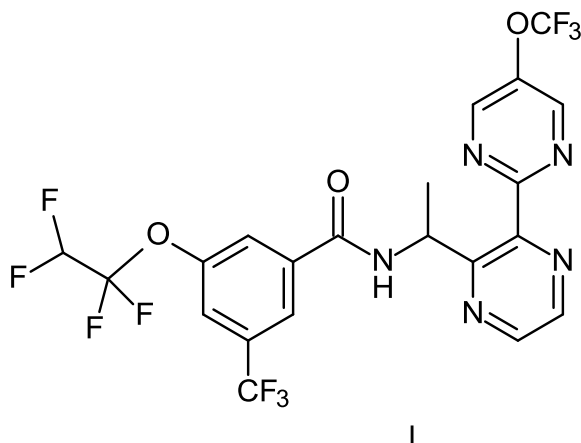
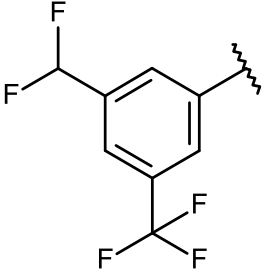
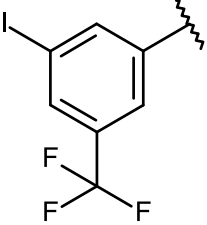
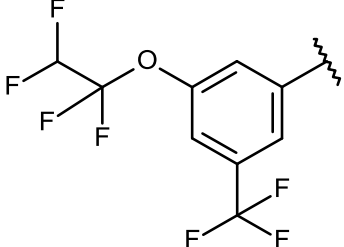
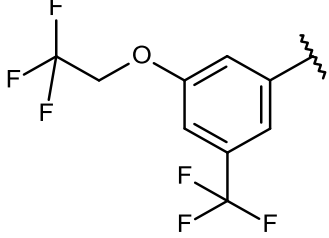
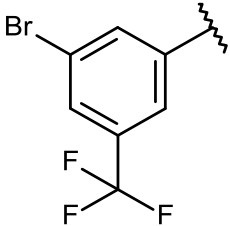
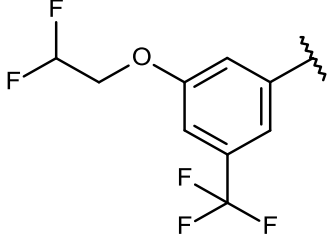
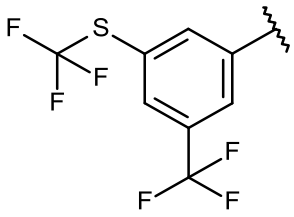
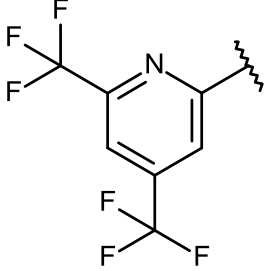
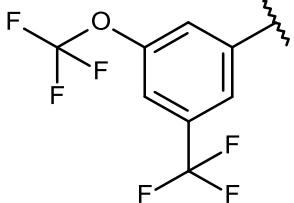
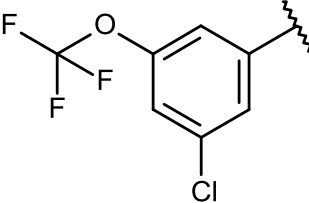
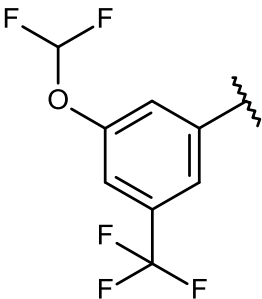
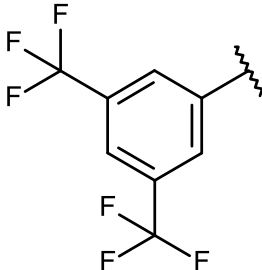
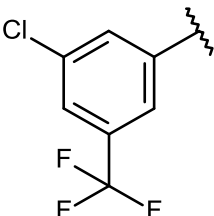


Tabla Z: Definiciones de sustituyentes de R₂:

Índice	R ₂	Índice	R ₂
--------	----------------	--------	----------------

Índice	R ₂	Índice	R ₂
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	

Índice	R ₂	Índice	R ₂
6		12	
13			

La Tabla A-2 proporciona 13 compuestos A-2.001 a A-2.013 de fórmula J-1, donde R₁ es H, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R₂ es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-3 proporciona 13 compuestos A-3.001 a A-3.013 de fórmula J-1 donde R₁ es H, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R₂ es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-4 proporciona 13 compuestos A-4.001 a A-4.013 de fórmula J-1 donde R₁ es H, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R₂ es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-5 proporciona 13 compuestos A-5.001 a A-5.013 de fórmula J-1 donde R₁ es H, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R₂ es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-6 proporciona 13 compuestos A-6.001 a A-6.013 de fórmula J-1 donde R₁ es H, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R₂ es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-7 proporciona 13 compuestos A-7.001 a A-7.013 de fórmula J-1 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 5 La Tabla A-8 proporciona 13 compuestos A-8.001 a A-8.013 de fórmula J-1 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-9 proporciona 13 compuestos A-9.001 a A-9.013 de fórmula J-1 donde R_1 es H, R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

10

La Tabla A-10 proporciona 13 compuestos A-10.001 a A-10.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 15 La Tabla A-11 proporciona 13 compuestos A-11.001 a A-11.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-12 proporciona 13 compuestos A-12.001 a A-12.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

20

La Tabla A-13 proporciona 13 compuestos A-13.001 a A-13.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

25

La Tabla A-14 proporciona 13 compuestos A-14.001 a A-14.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 30 La Tabla A-15 proporciona 13 compuestos A-15.001 a A-15.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-16 proporciona 13 compuestos A-16.001 a A-16.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-17 proporciona 13 compuestos A-17.001 a A-17.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

10 La Tabla A-18 proporciona 13 compuestos A-18.001 a A-18.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_3 , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-19 proporciona 13 compuestos A-19.001 a A-19.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-20 proporciona 13 compuestos A-20.001 a A-20.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-21 proporciona 13 compuestos A-21.001 a A-21.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

25 La Tabla A-22 proporciona 13 compuestos A-22.001 a A-22.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-23 proporciona 13 compuestos A-23.001 a A-23.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-

30

trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

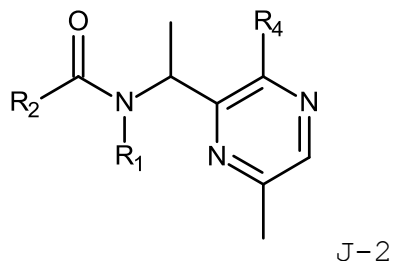
La Tabla A-24 proporciona 13 compuestos A-24.001 a A-24.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-25 proporciona 13 compuestos A-25.001 a A-25.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-26 proporciona 13 compuestos A-26.001 a A-26.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla A-27 proporciona 13 compuestos A-27.001 a A-27.013 de fórmula J-1 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

Los compuestos de fórmula I según las siguientes tablas B-1 a B-27 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula J-2.



La Tabla B-1 proporciona 13 compuestos B-1.001 a B-1.013 de fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-2 proporciona 13 compuestos B-2.001 a B-2.013 de fórmula J-2, donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-3 proporciona 13 compuestos B-3.001 a B-3.013 de
5 fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-4 proporciona 13 compuestos B-4.001 a B-4.013 de
10 fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-5 proporciona 13 compuestos B-5.001 a B-5.013 de fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

15 La Tabla B-6 proporciona 13 compuestos B-6.001 a B-6.013 de fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-7 proporciona 13 compuestos B-7.001 a B-7.013 de
20 fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-8 proporciona 13 compuestos B-8.001 a B-8.013 de fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

25 La Tabla B-9 proporciona 13 compuestos B-9.001 a B-9.013 de fórmula J-2 donde R_1 es H, R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-10 proporciona 13 compuestos B-10.001 a B-10.013
30 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-11 proporciona 13 compuestos B-11.001 a B-11.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-12 proporciona 13 compuestos B-12.001 a B-12.013
5 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-13 proporciona 13 compuestos B-13.001 a B-13.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-
10 difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-14 proporciona 13 compuestos B-14.001 a B-14.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-
15 trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-15 proporciona 13 compuestos B-15.001 a B-15.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

20 La Tabla B-16 proporciona 13 compuestos B-16.001 a B-16.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-17 proporciona 13 compuestos B-17.001 a B-17.013
25 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-18 proporciona 13 compuestos B-18.001 a B-18.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_3 , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

30 La Tabla B-19 proporciona 13 compuestos B-19.001 a B-19.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-

(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-20 proporciona 13 compuestos B-20.001 a B-20.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-
5 (trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-21 proporciona 13 compuestos B-21.001 a B-21.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-
difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
10 tabla Z.

La Tabla B-22 proporciona 13 compuestos B-22.001 a B-22.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-
difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

15 La Tabla B-23 proporciona 13 compuestos B-23.001 a B-23.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-
trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

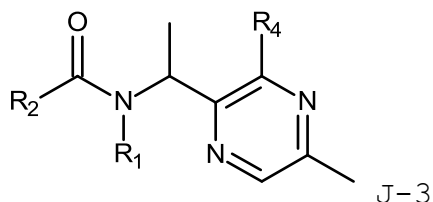
La Tabla B-24 proporciona 13 compuestos B-24.001 a B-24.013
20 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-
trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-25 proporciona 13 compuestos B-25.001 a B-25.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-
25 (difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla B-26 proporciona 13 compuestos B-26.001 a B-26.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-
(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
30 tabla Z.

La Tabla B-27 proporciona 13 compuestos B-27.001 a B-27.013 de fórmula J-2 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

Los compuestos de fórmula I según las siguientes tablas C-1 a C-27 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula J-3.



La Tabla C-1 proporciona 13 compuestos C-1.001 a C-1.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-2 proporciona 13 compuestos C-2.001 a C-2.013 de fórmula J-3, donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-3 proporciona 13 compuestos C-3.001 a C-3.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-4 proporciona 13 compuestos C-4.001 a C-4.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-5 proporciona 13 compuestos C-5.001 a C-5.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-6 proporciona 13 compuestos C-6.001 a C-6.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-7 proporciona 13 compuestos C-7.001 a C-7.013 de
5 fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-8 proporciona 13 compuestos C-8.001 a C-8.013 de
10 fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-9 proporciona 13 compuestos C-9.001 a C-9.013 de fórmula J-3 donde R_1 es H, R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-10 proporciona 13 compuestos C-10.001 a C-10.013
15 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-11 proporciona 13 compuestos C-11.001 a C-11.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-
20 2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-12 proporciona 13 compuestos C-12.001 a C-12.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

25 La Tabla C-13 proporciona 13 compuestos C-13.001 a C-13.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-14 proporciona 13 compuestos C-14.001 a C-14.013
30 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-

trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-15 proporciona 13 compuestos C-15.001 a C-15.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
5 tabla Z.

La Tabla C-16 proporciona 13 compuestos C-16.001 a C-16.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en
10 la tabla Z.

La Tabla C-17 proporciona 13 compuestos C-17.001 a C-17.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-18 proporciona 13 compuestos C-18.001 a C-18.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_3 , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.
15

La Tabla C-19 proporciona 13 compuestos C-19.001 a C-19.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en
20 la tabla Z.

La Tabla C-20 proporciona 13 compuestos C-20.001 a C-20.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
tabla Z.

La Tabla C-21 proporciona 13 compuestos C-21.001 a C-21.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
25 tabla Z.

La Tabla C-22 proporciona 13 compuestos C-22.001 a C-22.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-
30

difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-23 proporciona 13 compuestos C-23.001 a C-23.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

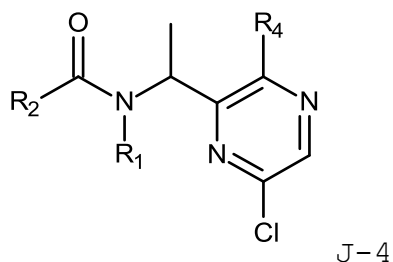
La Tabla C-24 proporciona 13 compuestos C-24.001 a C-24.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-25 proporciona 13 compuestos C-25.001 a C-25.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-26 proporciona 13 compuestos C-26.001 a C-26.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla C-27 proporciona 13 compuestos C-27.001 a C-27.013 de fórmula J-3 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

Los compuestos de fórmula I según las siguientes tablas D-1 a D-27 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula J-4.



La Tabla D-1 proporciona 13 compuestos D-1.001 a D-1.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 5 La Tabla D-2 proporciona 13 compuestos D-2.001 a D-2.013 de fórmula J-4, donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-3 proporciona 13 compuestos D-3.001 a D-3.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
10 tabla Z.

La Tabla D-4 proporciona 13 compuestos D-4.001 a D-4.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 15 La Tabla D-5 proporciona 13 compuestos D-5.001 a D-5.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-6 proporciona 13 compuestos D-6.001 a D-6.013 de
20 fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-7 proporciona 13 compuestos D-7.001 a D-7.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en
25 la tabla Z.

La Tabla D-8 proporciona 13 compuestos D-8.001 a D-8.013 de fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-9 proporciona 13 compuestos D-9.001 a D-9.013 de
30 fórmula J-4 donde R_1 es H, R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-10 proporciona 13 compuestos D-10.001 a D-10.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 5 La Tabla D-11 proporciona 13 compuestos D-11.001 a D-11.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-12 proporciona 13 compuestos D-12.001 a D-12.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
10 tabla Z.

La Tabla D-13 proporciona 13 compuestos D-13.001 a D-13.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
15 tabla Z.

La Tabla D-14 proporciona 13 compuestos D-14.001 a D-14.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 20 La Tabla D-15 proporciona 13 compuestos D-15.001 a D-15.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-16 proporciona 13 compuestos D-16.001 a D-16.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
25 tabla Z.

La Tabla D-17 proporciona 13 compuestos D-17.001 a D-17.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.
30

La Tabla D-18 proporciona 13 compuestos D-18.001 a D-18.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_3 , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-19 proporciona 13 compuestos D-19.001 a D-19.013
5 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-20 proporciona 13 compuestos D-20.001 a D-20.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-
10 (trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla D-21 proporciona 13 compuestos D-21.001 a D-21.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-
difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
15 tabla Z.

La Tabla D-22 proporciona 13 compuestos D-22.001 a D-22.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-
difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
tabla Z.

La Tabla D-23 proporciona 13 compuestos D-23.001 a D-23.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-
trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en
20 la tabla Z.

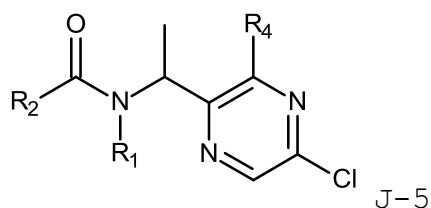
La Tabla D-24 proporciona 13 compuestos D-24.001 a D-24.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-
25 trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
tabla Z.

La Tabla D-25 proporciona 13 compuestos D-25.001 a D-25.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-
30 (difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
tabla Z.

La Tabla D-26 proporciona 13 compuestos D-26.001 a D-26.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

5 La Tabla D-27 proporciona 13 compuestos D-27.001 a D-27.013 de fórmula J-4 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

Los compuestos de fórmula I según las siguientes tablas E-1 a E-27 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos están destinados a
10 ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I, en forma de un compuesto de fórmula J-5.



La Tabla E-1 proporciona 13 compuestos E-1.001 a E-1.013 de
15 fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-2 proporciona 13 compuestos E-2.001 a E-2.013 de
fórmula J-5, donde R_1 es H, R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-
20 piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-3 proporciona 13 compuestos E-3.001 a E-3.013 de
fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-
difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la
tabla Z.

25 La Tabla E-4 proporciona 13 compuestos E-4.001 a E-4.013 de
fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-
piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-5 proporciona 13 compuestos E-5.001 a E-5.013 de fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 5 La Tabla E-6 proporciona 13 compuestos E-6.001 a E-6.013 de fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-7 proporciona 13 compuestos E-7.001 a E-7.013 de fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-
10 (difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-8 proporciona 13 compuestos E-8.001 a E-8.013 de fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 15 La Tabla E-9 proporciona 13 compuestos E-9.001 a E-9.013 de fórmula J-5 donde R_1 es H, R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-10 proporciona 13 compuestos E-10.001 a E-10.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-
20 (trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-11 proporciona 13 compuestos E-11.001 a E-11.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

- 25 La Tabla E-12 proporciona 13 compuestos E-12.001 a E-12.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-13 proporciona 13 compuestos E-13.001 a E-13.013
30 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2-

difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-14 proporciona 13 compuestos E-14.001 a E-14.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-15 proporciona 13 compuestos E-15.001 a E-15.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-16 proporciona 13 compuestos E-16.001 a E-16.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-17 proporciona 13 compuestos E-17.001 a E-17.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-18 proporciona 13 compuestos E-18.001 a E-18.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_3 , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-19 proporciona 13 compuestos E-19.001 a E-19.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-20 proporciona 13 compuestos E-20.001 a E-20.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-21 proporciona 13 compuestos E-21.001 a E-21.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-

difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-22 proporciona 13 compuestos E-22.001 a E-22.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la
5 tabla Z.

La Tabla E-23 proporciona 13 compuestos E-23.001 a E-23.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en
10 la tabla Z.

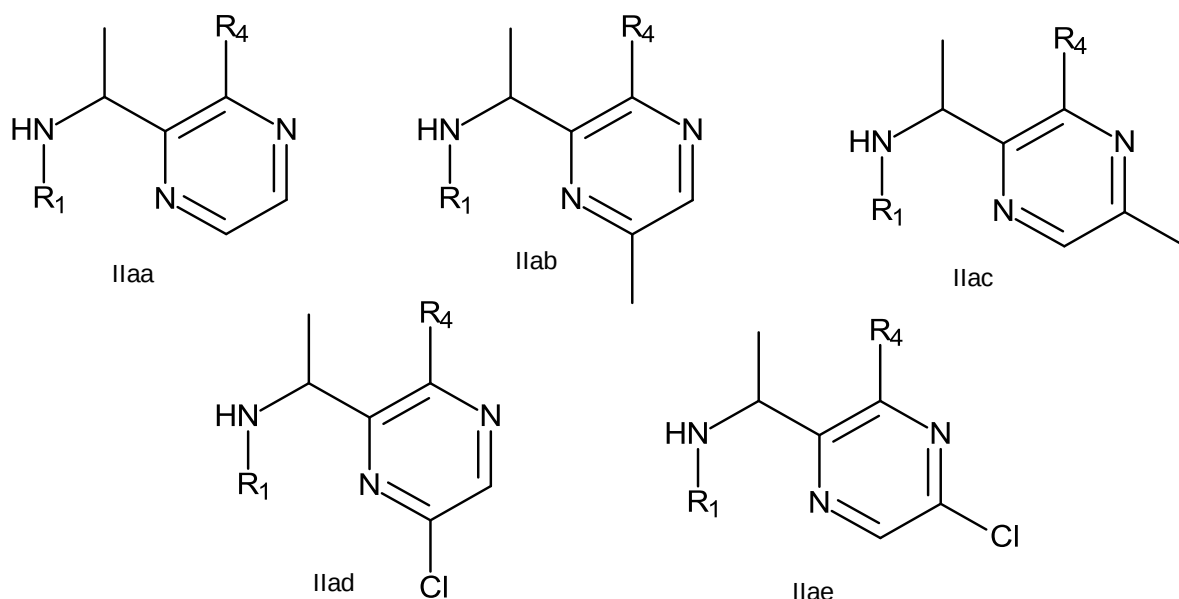
La Tabla E-24 proporciona 13 compuestos E-24.001 a E-24.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

15 La Tabla E-25 proporciona 13 compuestos E-25.001 a E-25.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

La Tabla E-26 proporciona 13 compuestos E-26.001 a E-26.013
20 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo] y R_2 es como se define en la tabla Z.

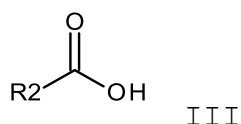
La Tabla E-27 proporciona 13 compuestos E-27.001 a E-27.013 de fórmula J-5 donde R_1 es CH_2Cyp , R_4 es (5-ciano-2-piridilo) y R_2 es como se define en la tabla Z.
25

También se ponen a disposición ciertos compuestos intermedios de la amina de las fórmulas IIaa a IIae, algunos de los cuales son novedosos.



Son ejemplos específicos de compuestos de fórmula IIaa a IIae aquellos donde R_1 y R_4 son como se definen para un compuesto en las Tablas A-1 a A-27.

- 5 Además están disponibles ciertos compuestos intermedios del ácido de las fórmulas III, algunos de los cuales son novedosos.



- Ejemplos específicos de compuestos de fórmula III son donde R_2 es como se define en la tabla Z.

- También están disponibles compuestos de fórmulas VI, XV, XVa, XLII, XLV, XXXI, XXXII, XXXIV, XXV, XXX, XXXVIII, XXXIX, XIXa, XIXb, XXa, XLII, XLIII, y XLV, donde, según sea aplicable, los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_{5b} y R_4 (correspondientes al anillo que tiene R_{4a} y A_2), son como se definen en uno cualquiera de los compuestos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27. Un enantiómero especialmente preferido de los compuestos de fórmulas VI, XV, XVa, XLII, XLV, XXXI, XXXII,

XXXIV, XXV, XXX, XXXVIII, XXXIX, XIXa, XIXb, XXa, XLII, XLIII, y XLV, según corresponda, es el enantiómero que tiene la misma disposición espacial en el centro estereogénico como se representa en la fórmula I'a o I'-A.

5 La presente invención también proporciona

- un compuesto de fórmula II, donde A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen para la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son
10 asimismo realizaciones preferidas de A_2 , R_1 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} para un compuesto de fórmula II;
- un compuesto de las fórmulas IIaa, IIab, IIac, IIad y IIae, donde R_1 es como se define en la fórmula I, y R_4 es el grupo cíclico que contiene A_2 y el
15 sustituyente R_{4a} en la fórmula I, donde A_2 y R_{4a} son como se definen en la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_1 , A_2 y R_{4a} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de R_1 , A_2 y R_{4a} para uno cualquiera de un
20 compuesto de las fórmulas IIaa, IIab, IIac, IIad y IIae;
- un compuesto de fórmula III, donde R_2 es como se define para la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_2 para un compuesto de
25 fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de R_2 para un compuesto de fórmula III;
- un compuesto de fórmula VI, donde A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} son como se definen para la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 ,
30 R_{4a} , R_{5a} , y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} , y

- 5 R_{5b} para un compuesto de un compuesto de fórmula XV, donde A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen para la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula XV;
- 10 • un compuesto de fórmula XVa, donde A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen para la fórmula I; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de A₂, R₃, R_{4a}, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula XVa;
- 15 • un compuesto de fórmula XLII, donde R₃, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, X₀₇ es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, y Z₃ es NPhth o NBoc₂; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R₃, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de R₃, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula XLII;
- 20 • un compuesto de fórmula XLV, donde R₃, R_{5a}, y R_{5b} son como se definen para la fórmula I y X₀₇ es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R₃, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de R₃, R_{5a}, y R_{5b} para un compuesto de fórmula XLV;
- 25 • un compuesto de fórmula XXXI, donde A₂ y R₃ son como se definen para la fórmula I y Z_{4a} es R_{4a}, halógeno o NH₂; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A₂, R₃, y R_{4a} para un compuesto de fórmula I son
- 30

asimismo realizaciones preferidas de A_2 , R_3 y R_{4a} para un compuesto de fórmula XXXI;

- un compuesto de fórmula XXXII, donde A_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I y Z_{4a} es R_{4a} , halógeno o NH_2 ; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , y R_{4a} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de A_2 , R_3 y R_{4a} para un compuesto de fórmula XXXII;
- un compuesto de fórmula XXXIV, donde A_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, Z_{4a} es R_{4a} , halógeno o NH_2 , y Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan independientemente entre sí de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 y OH; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXXIV;
- un compuesto de fórmula XXV, donde A_2 y R_3 son como se definen para la fórmula I, y Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan independientemente entre sí de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 y OH; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas A_2 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXV;
- un compuesto de fórmula XXX, donde A_2 , R_3 y R_{4a} son como se definen para la fórmula I, y Z_{5a} y Z_{5b} se seleccionan independientemente entre sí de R_{5a} , R_{5b} , halógeno, NH_2 y OH; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXX;

- un compuesto de fórmula XXXVIII, donde A_2 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, y Z_{4a} es R_{4a} , halógeno o NH_2 ; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXXVIII;
- un compuesto de fórmula XXXIX, donde A_2 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, y Z_{4a} es R_{4a} , halógeno o NH_2 ; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas A_2 , R_3 , R_{4a} , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXXIX;
- un compuesto de fórmula XIXa, donde R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XIXa;
- un compuesto de fórmula XIXb, donde R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XIXb;
- un compuesto de fórmula XXa, donde A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I

son asimismo realizaciones preferidas A_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_1 , R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XXa;

- 5 • un compuesto de fórmula XLII, donde R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I, Z_3 es NPhth o NBoc₂ y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo o yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XLII;
- 10 • un compuesto de fórmula XLIII, donde R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, o yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XLIII; y
- 15 • un compuesto de fórmula XLV, donde R_3 , R_{5a} y R_{5b} son como se definen para la fórmula I y X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, o yodo; por consiguiente, las realizaciones preferidas de R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula I son asimismo realizaciones preferidas R_3 , R_{5a} y R_{5b} para un compuesto de fórmula XLV.
- 20

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son
25 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
30 principios activos de acuerdo con la invención actúan contra todas las fases del desarrollo o individuales de

plagas de animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida o acaricida de los principios activos de acuerdo con la invención se puede

5 manifestar directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar o bien inmediatamente o bien solo después de que haya transcurrido un cierto tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión.

10 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.,

15 Brevipalpus spp., Bryobia spp, Calipitrimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides spp, Eotetranychus spp, Eriophyes spp., Hemitarsonemus spp, Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus spp, Ornithodoros spp., Polyphagotarsonema latus, Panonychus spp.,

20 Phyllocoptruta oleivora, Phytionemus spp, Polyphagotarsonemus spp, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp, Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

25 Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Pemphigus spp. y Phylloxera spp.;

del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp, Astylus atromaculatus,

30 Ataenius spp, Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, 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 vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus
5 spp., Liogenys spp, Maecolaspis spp, Maladera castanea,
Megascelis spp, Melighetes aeneus, Melolontha spp.,
Myochrous armatus, Orycaephilus spp., Otiorhynchus spp.,
Phyllophaga spp, Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes
spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae,
10 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
15 oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp, Calliphora
erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex
spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp, Drosophila
melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza
tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca
20 spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp.,
Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit,
Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp, Rivelia
quadrifasciata, Scatella spp, Sciara spp., Stomoxys spp.,
Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;
25 del orden *Hemiptera*, por ejemplo,
Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp, Adelphocoris
lineolatus, Aleurodes spp., Amblypelta nitida, Bathycoelia
thalassina, Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla
tomentosicollis, Creontiades spp, Distantiella theobroma,
30 Dichelops furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp, Euchistus
spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha

halys, Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp,
Margarodes spp, Murgantia histrionic, Neomegalotomus spp,
Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus
insularis, Piesma spp., Piezodorus spp, Rhodnius spp.,
5 Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara
spp. , Thyanta spp , Triatoma spp., Vatiga illudens;
Acyrtosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera,
Agonoscena targionii, Aleurodicus spp, Aleurocanthus spp,
Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes
10 brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni,
Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp.,
Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp,
Brachycaudus spp, Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp,
Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus
15 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.,
20 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,
25 Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus spp.,
Neotoxoptera sp, Nephrotettix spp., Nilaparvata spp.,
Nippolachnus piri Mats, Odonaspis ruthae, Oregma lanigera
Zehnter, Parabemisia myricae, Paratrioza cockerelli,
Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis,
30 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 spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Sogatella furcifera,
5 Spissistilus festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp, Trialeurodes spp, Tridiscus sporoboli, Trionymus spp, Trioza erytreae , Unaspis citri, Zygina flammigera, Zyginiidia scutellaris, ;
del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,
10 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.;
del orden *Isoptera*, por ejemplo,
15 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.,
20 Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatalis, Archips spp., Argyresthia spp, Argyrotaenia spp., Autographa spp., Bucculatrix thurberiella, Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia
25 ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava, Crambus spp, Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias
30 spp., Elasmopalpus lignosellus, Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp, Estigmene acrea, Etiella zinckinella,

Eucosma spp., 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, 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, 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, Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni, Tuta absoluta, y Yponomeuta spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,
Damalinae 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.;

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

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

del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,
Calliothrips phaseoli, Frankliniella spp., Heliothrips spp., Hercinothrips spp., Parthenothrips spp., Scirtothrips

aurantii, Sericothrips variabilis, Taeniothrips spp.,
Thrips spp;

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

En un aspecto adicional, la invención también se puede
5 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
plantas tales como nematodos de los nudos de raíz,
10 *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*,
15 *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,
20 *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*
25 y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de punzón,
especies de *Dolichodorus*; nematodos de espiral,
Heliocotylenchus multicinctus y otras especies de
Helicotylenchus; nematodos de vaina y envolventes, especies
de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*;
30 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*,
5 *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,
10 *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrachodorus*; nematodos que causan atrofia, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos daga, especies de
15 *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parasitarios de plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

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

Los componentes 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
5 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
10 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 hueso o bayas,
15 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,
20 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,
25 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.

30 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 se puede utilizar en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp.,
5 *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capensis*,
Anthemis spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp.
(por ejemplo, *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubéreux*),
Bougainvillea spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp.
(ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum* annum,
10 *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp.,
Chrysanthemum spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis*
spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp.,
Delphinium spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheantus* spp.,
Eustoma grandiflorum, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp.,
15 *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*
20 *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*
25 spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P.*
tricuspidata), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron*
spp., *Rosa* spp. (rosa), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp.,
Salvia spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*,
Sedum spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp.,
30 *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. y otras plantas
de parterre.

Por ejemplo, la invención se puede utilizar 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*,
5 *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica* spp. (*B. Oleracea*, *B. Pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum annuum*, *Cicer arietinum*, *Cichorium endivia*, *Cichorum* spp. (*C. intybus*, *C. endivia*), *Citrillus lanatus*, *Cucumis* spp. (*C. sativus*, *C. melo*), *Cucurbita* spp. (*C. pepo*, *C. maxima*), *Cyanara* spp.
10 (*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*,
15 *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*,
20 *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*, *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*, *Chrysanthemum*, *Ranunculus*, *Fuchsia*, *Salvia*, *Hortensia*, romero, salvia, hipérico, menta, pimienta dulce, tomate y pepino.
25 Los principios activos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* y *Spodoptera littoralis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, arroz y soja. Los principios
30 activos de acuerdo con la invención además son especialmente adecuados para controlar Mamestra

(preferentemente en hortalizas), *Cydia pomonella* (preferentemente en manzanas), *Empoasca* (preferentemente en hortalizas, viñas), *Leptinotarsa* (preferentemente en patatas) y *Chilo suppressalis* (preferentemente en arroz).

5 Los compuestos de fórmula I son particularmente adecuados para el control de

- una plaga del orden Hemiptera, por ejemplo, una o más de las especies *Bemisia tabaci*, *Aphis craccivora*, *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum Padi*, *Nilaparvata lugens*
10 y *Euschistus heros* (preferiblemente en vegetales, soya y caña de azúcar);
- una plaga del orden Lepidoptera, por ejemplo, una o más de las especies *Spodoptera littoralis*, *Spodoptera frugiperda*, *Plutella xylostella*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Cydia pomonella*, *Chrysodeixis includes*,
15 *Chilo suppressalis*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Pseudoplusia includens* y *Tuta absoluta* (preferentemente en vegetales y maíz);
- una plaga del orden Thysanoptera, tal como la familia
20 *Thripidae*, por ejemplo, una o más de *Thrips tabaci* y *Frankliniella occidentalis* (preferentemente en vegetales); y
- plagas del suelo (tales como del orden Coleoptera), por ejemplo, las especies *Diabrotica balteata*,
25 *Agriotes* spp. y *Leptinotarsa decemlineata* (preferentemente en vegetales y maíz).

Se debe entender que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son
30 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*.

Algunas toxinas que pueden ser expresadas por plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o
5 proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2,
10 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,
15 toxinas de avispas 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
20 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-
25 hidroxisteroidoxidasas, ecdiesteroido-UDP-glicosiltransferasa, 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
30 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
5 entender expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (remítase, por ejemplo, al documento WO 02/15701). Se
10 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
15 proteasas artificiales en la toxina, como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de cathepsina-G en una toxina Cry3A (remítase al documento WO 03/018810).

Se describen ejemplos de tales toxinas o plantas
20 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 preparar estas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y
25 se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas previamente. Ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, 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 confiere a
30 las plantas tolerancia a insectos dañinos. Estos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos,

pero suelen pertenecer especialmente al grupo de los escarabajos (coleópteros), insectos con dos alas (dípteros) y polillas (lepidópteros).

Existe constancia de plantas transgénicas que contienen uno
5 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
10 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
15 (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),
20 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
25 Protecta®.

Otros ejemplos de tales cultivos transgénicos 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* modificado genéticamente que se ha
30 vuelto resistente al ataque del gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*)

mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

- 5 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* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*)
10 mediante la 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
15 C/FR/96/05/10. Maíz que se ha modificado para que sea resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación
20 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
25 resistencia a determinados 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
30 Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para que exprese

la proteína Cry1F, con el fin de obtener resistencia a determinados insectos lepidópteros, y para que exprese la proteína PAT, con el fin de lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

- 5 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 híbridas cultivadas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON
10 810. 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 una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis subsp.*
15 *kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

También se describen cultivos transgénicos de plantas resistentes a insectos en el Informe del BATS (Zentrum für
20 Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basilea, Suiza) de 2003 (<http://bats.ch>).

Debe entenderse que el término "cultivos" también incluye plantas cultivadas que han sido transformadas mediante el
25 uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, remítase, por ejemplo, al documento EP-A-0 392 225).
30 Existe 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 expertos en la técnica generalmente conocen los métodos para producir tales plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Los cultivos también se pueden modificar para mejorar la resistencia patógenos fúngicos (por ejemplo, Fusarium, Anthracnose o Phytophthora), bacterianos (por ejemplo, Pseudomonas) o víricos (por ejemplo, virus del enrollamiento de la hoja de la patata, virus del marchitamiento con manchas del tomate, virus del mosaico del pepino).

Los cultivos también incluyen aquellos que presentan 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, 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 expresarse por dichas 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; véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225), sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, por

ejemplo, el documento WO 95/33818) o factores proteínicos o polipeptídicos que participan en la defensa de la planta contra patógenos (denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", como se describe en el documento
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 un animal. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto del primer aspecto, en el control de ectoparásitos en un animal.

El término "controlar" cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal se refiere a reducir el
10 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,
15 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.

20 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,
25 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
30 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
5 (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*;
10 *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*;
15 *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
20 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 mordedoras; moscas de
25 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
30 *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
5 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
10 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 o
15 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
20 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
25 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,
30 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; remítase también a 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 ubicación o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS

(siglas en inglés de pulverización residual de interiores) de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención. En otra realización, se contempla la aplicación
5 de tales composiciones a un sustrato tal como un material de tipo tela o no tejido en forma de (o que se puede emplear para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

En una realización, el método para controlar tales plagas
10 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 del mismo tipo se
15 puede realizar aplicando la composición plaguicida de la invención con brocha, rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. 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
20 de la invención para proporcionar actividad plaguicida residual eficaz en la superficie. En otra realización, se contempla la aplicación de tales composiciones para el control residual de plagas en un sustrato tal como un material de tipo tela en forma de (o que se puede emplearse
25 para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

Los sustratos, incluidos los materiales de tipo tela, no tejidos o redes, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino,
30 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, por ejemplo, en los 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
---------	---------	--------------------------------

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 vittaticollis</i>	Manzana, Pera, Arándano, Guillomo, Espino blanco
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzana, Damasco, Haya, Arce negundo, Cereza, Castaña, Grosella, Olmo, Espino blanco, Almez, Nogal americano, Castaño de indias, Tilo, Arce, Fresno de Montaña, Roble, Pecán, Pera, Durazno, Caqui, Ciruela, Álamo, Membrillo, Ciclamor, Guillomo, Sicomoro, Nuez, Sauce
	<i>Texania campestris</i>	Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicamoro, Sauce, Álamo amarillo
Cerambícidos	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza de cerezo, Roble de agua, Sicamoro
	<i>Goes tigrinus</i>	Roble
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Fresno, Nogal

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
		americano, Roble, Nuez, Abedul, Haya, Arce, Carpe lupulino del este, Cornejo, Caqui, Ciclamor, Acebo, Almez, Falsa Acacia, Acacia de tres espinas, Álamo amarillo, Castaño, Naranjo de Luisiana, Sassafras, Lila, Caoba de la montaña, Pera, Cereza, Ciruela, Durazno, Manzana, Olmo, Tilo americano, Liquidámbar
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Higo, Aliso, Mora, Sauce, Almez occidental
	<i>Oberea ocellata</i>	Zumaque, Manzana, Durazno, Ciruela, Pera, Grosella, Mora
	<i>Oberea tripunctata</i>	Cornejo, Viburnum, Olmo, Oxidendro, Arándano, Rododendro, Azaleas, Laurel, Álamo, Sauce, Mora
	<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, Pecán, Caqui, Olmo, Oxidendro, Tilo americano, Acacia de tres espinas,

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
		Cornejo, Eucalipto, Roble, Almez, Arce, Árboles frutales
	<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
	<i>Strophiona nitens</i>	Castaño, Roble, Nogal americano, Nuez, Haya, Arce
Escolitinos	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Durazno, Pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Durazno, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña
	<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño,

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
		Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
Sésidos	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Durazno, Ciruela, Nectarina, Cereza, Damasco, Almendra, Cereza negra
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Durazno, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Nyssa
	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzana, Níspero, Physocarpus, Baya
	<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,

miriápodos, 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
5 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
10 *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,
15 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*
20 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
25 *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*).

30 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 cynodoniensis*), gorgojos del pasto de rodas
5 (*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
10 rojas de fuego no endémicas (*Solenopsis invicta*) que crean túmulos de hormigas en el pasto.

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
15 sarna, ácaros de cosechas, moscas (masticadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos de pelo, piojos de aves y pulgas.

Algunos ejemplos de dichos parásitos son:

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

Del orden Mallophagida: *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y *Felicola* spp..

25 Del orden de los dípteros y los subórdenes de los nematóceros y braquíceros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp.,
30 *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp.,

- 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..
- 5 Del orden Siphonapterida, por ejemplo, Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp..
Del orden Heteropterida, por ejemplo, Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp..
Del orden de los blatarios, por ejemplo, Blatta orientalis,
- 10 Periplaneta americana, Blattelagermanica y Supella spp.
De la subclase Acaria (Acarida) y de los órdenes Meta- y Mesostigmata, por ejemplo, Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Boophilus spp., Dermacentor spp., Haemophysalis spp., Hyalomma spp.,
- 15 Rhipicephalus spp., Dermanyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp. y Varroa spp..
De los órdenes Actiniedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo, Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp.,
- 20 Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp. y Laminosioptes spp..
- 25 Las composiciones de acuerdo con la invención también son adecuadas para la protección contra la infestación de insectos en el caso de materiales tales como madera, textiles, plásticos, adhesivos, pegamentos, pinturas, papel y cartulina, cuero, revestimientos de suelos y edificios.
- 30 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar, por ejemplo, contra las siguientes plagas:

escarabajos tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinuspecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthesrugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* y *Dinoderus minutus*, y también himenópteros tales como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus* y *Urocerus augur*, y termitas tales como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* y *Coptotermes 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: *Noctuidae*, *Plutellidae*, *Chrysomelidae*, *Thripidae*, *Pentatomidae*, *Tortricidae*, *Delphacidae*, *Aphididae*, *Noctuidae*, *Crambidae*, *Meloidogynidae*, y *Heteroderidae*. En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (donde la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, y la Tabla P") controla una o más plagas seleccionadas de la familia: *Noctuidae*, *Plutellidae*, *Chrysomelidae*, *Thripidae*, *Pentatomidae*, *Tortricidae*, *Delphacidae*, *Aphididae*, *Noctuidae*, *Crambidae*, *Meloidogynidae*, y *Heteroderidae*. 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, *Aphis* spp, *Diabrotica* spp, *Rhopalosiphum* spp, *Pseudoplusia* spp y *Chilo* spp. En una
5 realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (donde la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, y la Tabla P") controla una o más plagas seleccionadas del la
10 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,
15 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*,
20 *Rhopalosiphum padi*, y *Chilo suppressalis*.

En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (donde la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, y
25 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 Padia*, y
30 *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 seleccionado entre los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, , y la Tabla P, es adecuada 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 Padia*, y *Chilo Suppressalis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, cereal, arroz y soja.

En una realización, un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, y la Tabla P, es adecuado para controlar Mamestra (preferentemente en verduras), *Cydia pomonella* (preferentemente en manzanas), Empoasca (preferentemente en verduras, vides), *Leptinotarsa* (preferentemente en patabals) y *Chilo supressalis* (preferentemente 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
5 artrópodos que no son la diana, en particular polinizadores tales como abejas de la miel, abejas solitarias y abejorros. Más particularmente, *Apis mellifera*.

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

Las formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, disoluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también pueden formularse con otros 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 el principio activo en un portador poroso. Esto permite que los principios activos sean liberados al entorno en cantidades controladas (por ejemplo, liberación lenta). Las microcápsulas por lo general tienen un diámetro de 0.1 a 500 micrómetros. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95 % en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, gomas naturales o sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros que conoce el experto en la técnica. Alternativamente, se pueden formar microcápsulas muy finas en las que el principio activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una

matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas no están encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones 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
5 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
10 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,
15 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.

20 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,
25 catiónicas, no iónicas o poliméricas y pueden utilizarse como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de
30 alquilarilsulfonatos, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de

alquilenos, tales como nonilfenol etoxilado; productos de adición de alcohol/óxido de alquilenos, tales como alcohol tridecílico etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como
5 dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de tipo sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres
10 polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de tipo mono- y dialquifosfato; y además otras sustancias descritas, por ejemplo, en McCutcheon's Detergents and
15 Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

Otros adyuvantes que se pueden utilizar en las formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de
20 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
25 de la captación, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden
30 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 puede añadirse a un tanque de pulverización en la concentración deseada después de haberse preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C_8-C_{22} , especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos $C_{12}-C_{18}$, por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Se conocen muchos derivados oleosos a partir del 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 se pueden formular productos comerciales preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza de la tierra, el método de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que ha de controlarse, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo objetivo. A modo de guía general, los compuestos pueden aplicarse con una tasa comprendida entre 1 y 2000 l/ha, especialmente entre 10 y 1000 l/ha.

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

Concentrados emulsionables:

- principio activo: del 1 al 95 %, preferiblemente del 60 al 90 %
- 15 agente tensioactivo: del 1 al 30 %, preferiblemente del 5 al 20 %
- portador líquido: del 1 al 80 %, preferiblemente del 1 al 35 %

Polvos:

- 20 principio activo: del 0.1 al 10 %, preferiblemente del 0.1 al 5 %
- portador sólido: del 99.9 al 90 %, preferiblemente del 99.9 al 99 %

Concentrados en suspensión:

- 25 principio activo: del 5 al 75 %, preferiblemente del 10 al 50 %
- agua: del 94 al 24 %, preferiblemente del 88 al 30 %
- agente tensioactivo: del 1 al 40 %, preferiblemente del 2 al 30 %
- 30

Polvos humectables:

principio activo: del 0.5 al 90 %, preferiblemente del 1 al 80 %

agente tensioactivo: del 0.5 al 20 %, preferiblemente del 1 al 15 %

portador sólido: del 5 al 95 %, preferiblemente del 15 al 90 %

Gránulos:

principio activo: del 0.1 al 30 %, preferiblemente del 0.1 al 15 %

portador sólido: del 99.5 al 70 %, preferiblemente del 97 al 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 %
diisobutilnaftalensulfonato 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 completamente 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 %

Se mezcla la combinación exhaustivamente con los adyuvantes y se muele la mezcla exhaustivamente en un molino adecuado, proporcionando polvos que pueden usarse directamente para el tratamiento de semillas.

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

- 5 A partir de este concentrado mediante dilución con agua, pueden obtenerse emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden usarse en la protección de las plantas.

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

Se obtienen polvos listos para usar mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también pueden usarse en recubrimientos secos para semillas.

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

- 5 Se mezcla la combinación y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece 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 %

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

Concentrado en suspensión

principios activos	40 %
propilenglicol	10 %
nonilfenol polietilenglicol éter (15 mol 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
5 tales diluciones, pueden tratarse tanto plantas vivas como material de propagación de plantas y pueden protegerse contra la infestación por microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principios activos	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol PO/EO	2 %
Triestirenofenol con 10-20 mol de EO	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20 % en agua)	0.5 %
sal de calcio de pigmento monoazo	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0.2 %
Agua	45.3 %

10 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, pueden tratarse tanto plantas vivas como material de propagación de plantas y pueden protegerse contra la infestación por 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 alcohol polivinílico, 0.05 partes de un antiespumante y 51.6 partes de agua hasta que se consigue 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. La suspensión de la cápsula obtenida se estabiliza añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene el 28 % de los principios activos. El diámetro medio de la cápsula es de 8-15 micrómetros. La formulación resultante se aplica a las semillas en forma de una suspensión acuosa en un aparato adecuado para ese 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 agrícolas
5 aceptables.

Ejemplos preparatorios:

Métodos de LCMS:

Método 1:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas
10 de Waters (espectrómetro de masas de cuadripolo 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
15 desolvatación: 350°C, flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3,
20 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 + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH, gradiente: 10-100% de B en 1.2 min; flujo (ml/min) 0.85

25 Método 2:

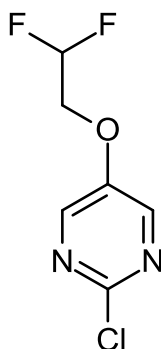
Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00
30 kV, Intervalo del cono: 30 V, Extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150°C, Temperatura de

desolvatación: 350°C, flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico de 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 + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH, gradiente: 0-10% de B en 2.5 min; flujo (ml/min) 0.85

Método SFC quirál 1: Los espectros se registraron en un SFC de Waters (Waters Acquity UPC²/QDa) equipado con un detector PDA Waters Acquity UPC². Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IC, (3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH isocrático: 10 % de B en 2.0 min; ABPR: 1800 psi; caudal: 2.0 ml/min; detección: 220 nm; Concentración de muestra: 1 mg/mL en ACN; Inyección: 1 µL

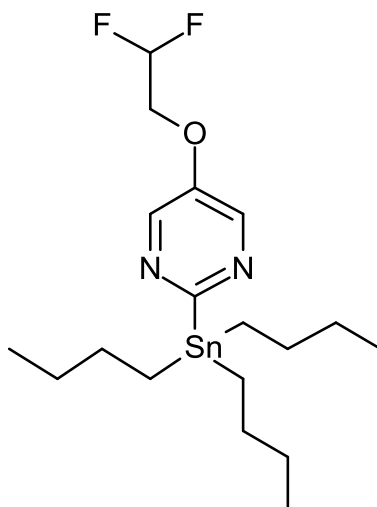
Método SFC quirál 2: Los espectros se registraron en un SFC de Waters (Waters Acquity UPC²/QDa) equipado con un detector PDA Waters Acquity UPC². Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IG, (3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C; Fase móvil: A: CO₂ B: MeOH isocrático: 15 % de B en 4.8 min; ABPR: 1800 psi; caudal: 2.0 ml/min; detección: 270 nm; Concentración de muestra: 1 mg/mL en ACN/MeOH (1:1); Inyección: 1 µL

Preparación 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidina



2-Cloropirimidin-5-ol ([CAS: 4983-28-2] 5.00 g, 38.3 mmol) se disolvió en DMF (30.0 mL). Se añadieron carbonato potásico (10.6 g, 76.6 mmol) y 1,1-difluoro-2-yodoetano
5 (8.8 g, 46.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 12 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después, se vertió en una mezcla de agua enfriada con hielo dos veces con acetato de etilo (200 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato
10 sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidina.
15 LC-MS (método 1): m/z 195.1 [M+H]⁺.

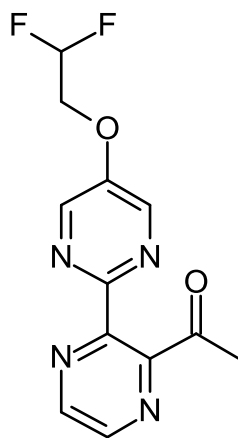
Preparación tributil-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]estannano



Se disolvió 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidina (2.00 g, 9.251 mmol) en tolueno (40.0 mL) y se añadió hexa-n-butildiestaño (8.05 g, 13.877 mmol). La mezcla de reacción
5 se purgó con argón durante 5 minutos, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.5345 g, 0.4626 mmol), la mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos más y se agitó posteriormente a 100 °C durante 16 h. Se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado
10 se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de alúmina neutra (elución con acetato de etilo en hexanos) para proporcionar tributil-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]estannano.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0.87 (t, 9 H) 1.15
15 (t, 6 H) 1.30 - 1.35 (c, 6 H) 1.54 - 1.62 (m, 6 H) 4.21 - 4.30 (dt, 2 H) 5.95 - 6.26 (tt a, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

Preparación 1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (I5)

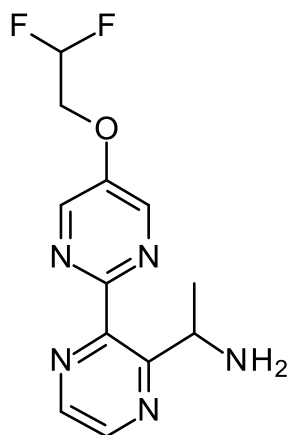


(I5)

Se disolvió tributil-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]estannano (1.00 g, 2.00 mmol) en tolueno (15 mL), y después se añadió 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona ([CAS:
5 121246-90-0] 0.439 g, 2.52 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (0.0763 g, 0.401 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.232 g, 0.200 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C
10 durante 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 - 100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1-
15 [3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona.

LC-MS (método 1): m/z 281.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 8.70-8.90 (m, 3H), 6.48 (t, 1H), 4.63 (td, 2H), 2.62 (s, 3H).

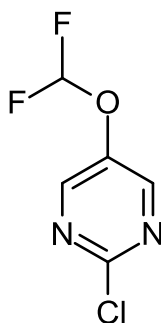
20 Preparación 1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina (I11)



(I11)

- Se disolvió 1-[3-[5-(2,2-Difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (0.80 g, 0.285 mmol) en una solución saturada de acetato de amonio en etanol (10 mL).
- 5 Se añadieron una solución de amoniaco al 30 % en agua (5.0 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.0538 g, 0.856 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con diclorometano (50 mL). La capa acuosa se concentró
- 10 al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, del 0 al 50 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar 1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina.
- 15 LC-MS (método 1): m/z 282.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.80-9.00 (m, 4H), 6.50 (tt, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (td, 2H), 1.45 (d, 3H)

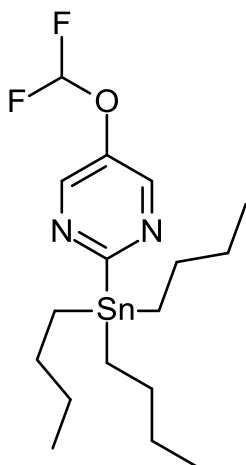
Preparación 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina



2-Cloropirimidin-5-ol ([CAS: 4983-28-2] 5.00 g, 38.3 mmol) se disolvió en DMF (20.0 mL). Se añadieron carbonato de potasio (10.6 g, 76.6 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (8.76 g, 57.5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 4 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse con acetato de etilo. Esta capa orgánica se secó dos veces con agua fría (100 mL cada vez), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 6.45 - 6.82 (t a, 1 H) 8.55 (s, 2 H)

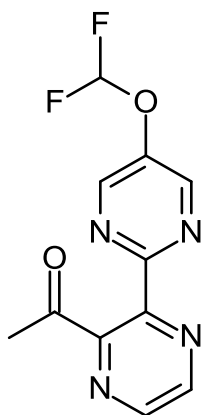
Preparación tributil-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]estannano



A una solución de 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina (2.70 g, 13.5 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió bis(tributylestaño) (10.2 mL, 20.2 mmol). La mezcla de
5 reacción se purgó con argón durante 5 minuto, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (778 mg, 0.673 mmol), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 2 minutos más. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se
10 enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel
15 de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó tributyl-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]estannano.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.57 (t, 1H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.25-1.40 (m, 6H),
20 1.10-1.20 (m, 6H), 0.88 (m, 9H).

Preparación 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (I6)

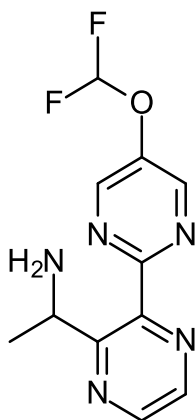


(I6)

A una mezcla de tributil-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]estannano (3.20 g, 6.62 mmol) en tolueno (50.0 mL) se le añadió 1-(4-cloropirimidin-5-il)etanona (1267 mg, 7.28 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (382 mg, 0.331 mmol) y yoduro de cobre (252 mg, 1.32 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó de nuevo con argón durante 2 minutos más. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etenona en forma de un sólido de color pardo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.80-9.00 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 2.65 (s, 3H)

Preparación 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina (I12)

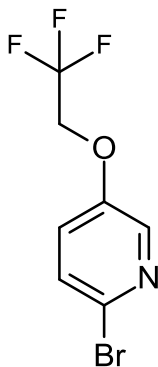


(I12)

A una solución de 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (1.70 g, 6.39 mmol) en una solución de acetato de amonio saturado en etanol (130 mL) se le
5 añadieron cianoborohidruro de sodio (1.19 g, 19.2 mmol) y amoníaco acuoso al 30 % (50 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, gradiente de
10 acetonitrilo en agua) para dar 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina en forma de una goma de color pardo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.80-9.10 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)

15 Preparación 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

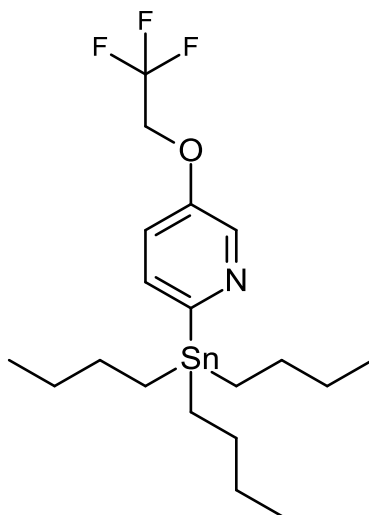


A una solución de 6-bromopiridin-3-ol (20.0 g, 115 mmol) y

carbonato potásico (31.8 g, 230 mmol) en acetonitrilo (200 mL), agitada a temperatura ambiente durante 5 min, se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (29.3 g, 126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo 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. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.15 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.4 (c, 2H).

15 Preparación tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]estannano

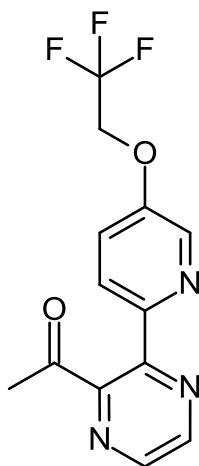


A una solución de 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (9.00 g, 31.6 mmol) en tolueno (300 mL) se le añadió bis(tributilestaño) (20.7 mL, 41.1 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minuto, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2.74 g, 2.37

mmol), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 2 minutos más. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]estannano.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.55 (d, 1h), 7.4 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.4 (c, 2H), 1.55 (m, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.15 (m, 6H), 0.95 (m, 9H).

Preparación 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanona (I8)



(I8)

A una solución de tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]estannano (550 mg, 1.06 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadieron 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona (203 mg, 1.17 mmol) y yoduro de cobre (I) (40.4 mg, 0.212 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61.4 mg, 0.0531 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La

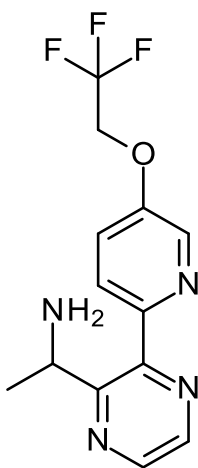
mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por

5 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanona.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.85 (d, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5 (c, 2H),

10 2.6 (s, 3H).

Preparación 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanamina (I13)



(I13)

A una solución de 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanona (1.80 g, 5.45 mmol) en una

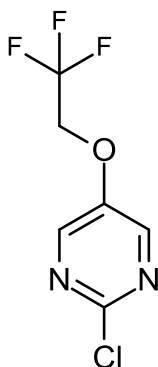
15 solución saturada de acetato de amonio en etanol (120 mL) se le añadieron a temperatura ambiente cianoborohidruro de sodio (1.01 g, 16.4 mmol) y amoniaco (30 % en agua, 50 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas.

20 Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (columna C18,

elución de acetonitrilo en agua) proporcionó 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanamina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.8 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.45 (s a, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.2 (s a, 1H), 5 (c, 2H), 1.5 (m, 3H).

Preparación 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina

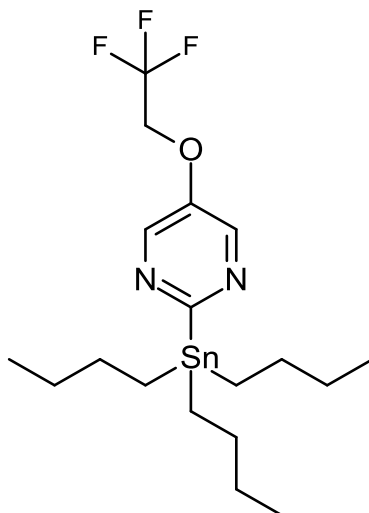


A una solución de 2-cloropirimidin-5-ol (1.0 g, 7.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (7.7 mL), se le añadió carbonato de cesio (3.2 g, 10 mmol). Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2.2 g, 9.2 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron cuatro veces con agua, después con salmuera. Se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina en forma de un aceite de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm: 4.46 - 4.52 (m, 2 H) 8.40 (s, 2 H); ¹⁹F RMN (377 MHz, Cloroformo) δ ppm: -73.74 (s)

Preparación tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-

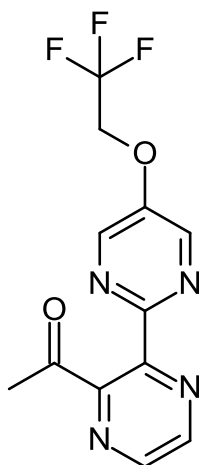
il]estannano



A una solución de 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina (1.00 g, 4.70 mmol) en tolueno
5 (10 mL) se le añadió bis(tributilestaño) (4.09 g, 7.06 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minuto, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.544 g, 0.470 mmol), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 5 minutos más. La mezcla de
10 reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre alúmina neutra (elución con acetato de etilo en n-hexano)
15 proporcionó tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]estannano.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.12 (c, 2H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 0.83-0.98 (m, 9H).

20 Preparación 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (I7)

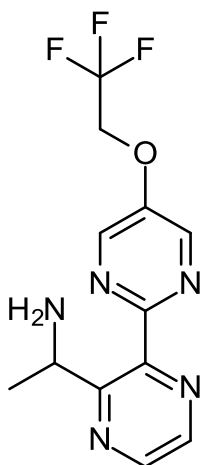


(I7)

A una solución de tributil-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]estannano (1.00 g, 2.14 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadió 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona (0.402 g, 2.57 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min y después se añadieron yoduro de cobre (I) (0.0815 g, 0.428 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (1.57 g, 2.14 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en n-hexano) proporcionó 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona.

m/z = 299.1 [M+H]⁺

Preparación 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina (I13)

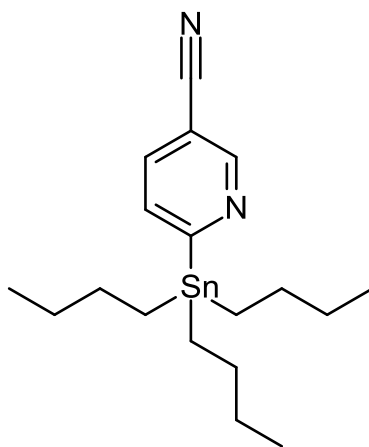


(I13)

A una solución de 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona (700 mg, 1.88 mmol) en una solución saturada de acetato de amonio en etanol (100 mL) se le añadieron a temperatura ambiente cianoborohidruro de sodio (0.354 g, 5.63 mmol) y amoníaco (30 % en agua, 30 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se secó con diclorometano. La capa acuosa se concentró al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (columna C18, elución de acetonitrilo en agua) proporcionó 1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.95 (s, 2H), 8.60-9.00 (m, 2H), 7.8-8.30 (s a, 2H), 5.08-5.20 (m, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 1.5 (m, 3H).

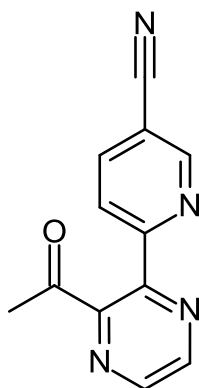
Preparación 6-tributylestannilpiridin-3-carbonitrilo



A una solución de 6-cloropiridin-3-carbonitrilo (250 mg, 1.80 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió hexa-n-butildiestaño (1.00 mL, 1.98 mmol). La mezcla de reacción
5 se purgó con argón durante 2 minutos. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (146 mg, 0.126 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 2 minutos más. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 130 °C y se agitó durante 16 horas. Después del enfriamiento a
10 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida de alúmina neutra (elución con acetato de etilo en hexano) proporcionó 6-
15 tributilestannilpiridin-3-carbonitrilo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.90-9.00 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.25-1.40 (m, 7H), 1.10-1.20 (m, 5H), 0.80-0.95 (m, 9H).

20 Preparación 6-(3-acetilpirazin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (I4)

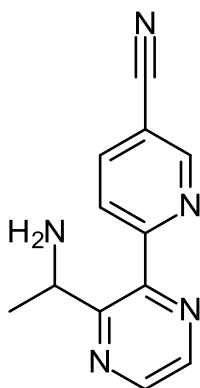


(I4)

A una solución de 6-tributylestannilpiridin-3-carbonitrilo (24.0 g, 48.8 mmol) en tolueno (600 mL) se le añadieron 1-(4-cloropirimidin-5-il)etanona (9.18 g, 52.7 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.86 g, 9.77 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2.82 g, 2.44 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en hexano) proporcionó 6-(3-acetilpirazin-2-il)piridin-3-carbonitrilo.

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ ppm: 9.1 (m, 2H), 8.92 (m, 1H), 8.83 (m, 1H) 8.53 (d, 1H) 8.32 (d, 1H) 2.65 (s, 3H).

Preparación 6-[3-(1-aminoetil)pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (I10)

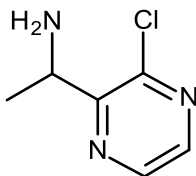


(I10)

A una solución de 6-(3-acetilpirazin-2-il)piridin-3-carbonitrilo (0.200 g, 0.803 mmol) en una solución saturada de acetato de amonio en etanol (30 mL) se le añadieron a
5 temperatura ambiente amoniaco acuoso (20 mL) y cianoborohidruro de sodio (154 mg, 2.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo y se agitó durante 12 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. La
10 purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (elución de acetonitrilo en agua) proporcionó 6-[3-(1-aminoetil)pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo.

¹H-RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ ppm: 9.22 (s, 1H), 8.85-8.95 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 1H), 8.30-8.40 (m, 1H) 7.80-8.10 (s
15 a, 2H), 5.25-5.35 (m, 1 H), 1.52 (d, 3H).

Preparación 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina

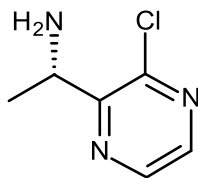


A 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona (0.200 g, 1.28 mmol) en metanol (4.5 mL) se le añadieron a temperatura ambiente
20 acetato de amonio (0.995 g, 12.8 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.0591 g, 0.894 mmol). La suspensión resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, gradiente de acetonitrilo en agua) para proporcionar 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.49 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 4.56 (c, 1H), 1.95 (s a, 2H), 1.44 (d, 3H)

Preparación (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (I17)

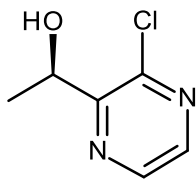


(I17)

A una solución de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (202.2 mg, 1.20 mmol) en terc-butil metil éter (11 mL) se le añadió Novozym® 435 (240 mg), seguido de metoxiacetato de etilo (1.44 mL, 12.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con un gradiente de metanol en diclorometano) para proporcionar (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.49 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 4.56 (c, 1H), 1.73 (s a, 2H), 1.44 (d, 3H) ppm; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -32.3° (c: 1.157, CHCl_3)

Preparación de (1R)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanol (I9)

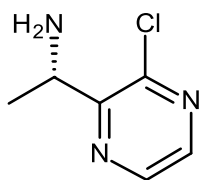


(I9)

Se disolvió 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona (157 mg, 1.00 mmol) en diclorometano (10.0 mL) y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón tres veces. Después, se añadió RuBF₄[(*R,R*)-TsDPEN](*p*-cimeno) (0.0362 g, 0.0526 mmol). Una
5 solución enfriada de trietilamina (0.348 mL, 2.50 mmol) y ácido fórmico (0.160 mL, 4.29 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía
10 ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar (1*R*)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.49 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 1.52 (d, 3H); SFC quiral
15 (método 2): 1.98 min (enantiómero minoritario), 2.55 min (enantiómero mayoritario); ee = 85%

Preparación (1*S*)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (I17)



(I17)

Se disolvió (1*R*)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanol (87.8 mg, 0.554 mmol) en tetrahidrofurano (1.9 mL). Después, se
20 añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.10 mL, 0.66 mmol) a la mezcla de reacción seguido de difenilfosfina azida (0.130 mL, 0.585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 horas.

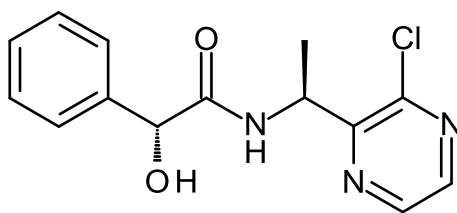
25 Se añadió tetrahidrofurano (1.4 mL) seguido de trifenilfosfina (179.4 mg, 0.677 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se añadió agua (0.15 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas.

La mezcla de reacción se concentró a un volumen de 1 mL y después se diluyó con diclorometano. Se añadió ácido
5 clorhídrico 1 M y después la capa acuosa se secó con diclorometano. La capa acuosa se basificó a pH = 14 con una solución 4 M de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El
10 material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con un gradiente de metanol en diclorometano) para proporcionar (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.49 (d, 1H), 8.27 (d, 1H),
15 4.56 (c, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.44 (d, 3H); [α]_D²⁰: -26.0° (c: 0.960, CHCl₃)

Preparación (2R)-N-[(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-fenil-acetamida

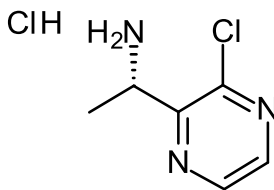


20 A una solución de clorhidrato de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (700 mg, 3.61 mmol) en diclorometano (18 mL) se le añadieron ácido (R)-(-)-mandélico (610 mg, 3.97 mmol), N-etildiidisopropilamina (1.26 mL, 7.21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (50.8 mg, 0.361 mmol) y N,N'-
25 dicilohexilcarbodiimida (844 mg, 3.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con

diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con metanol en diclorometano) proporcionó (2R)-N-[(1R)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-fenil-acetamida y (2R)-N-[(1R)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-fenil-acetamida. La estereoquímica relativa de (2R)-N-[(1R)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-fenil-acetamida se determinó por cristalografía de rayos X (cristalizado en acetonitrilo/agua).

LCMS: TR 0.74, m/z = 291 (M+H⁺)

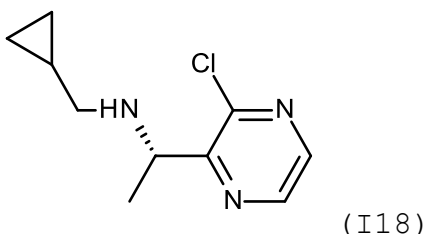
Preparación clorhidrato de (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina



Una solución de (2R)-N-[(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-2-hidroxi-2-fenil-acetamida (0.93 g, 3.2 mmol) en ácido clorhídrico (32 % en agua, 13 mL) se calentó hasta la temperatura de reflujo y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con hidróxido sódico 3 N, se diluyó y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se liofilizó durante una noche y el sólido resultante se suspendió en acetona. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y se añadió ácido clorhídrico 1 N. Apareció un precipitado, se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

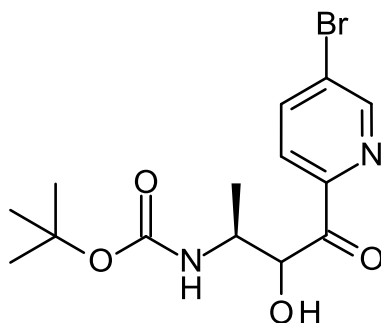
LCMS: TR 0.19, m/z = 158 (M+H⁺).

Preparación (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)-N-
(ciclopropilmetil)etanamina (I18)



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (59.4 mg, 0.267
5 mmol) a una solución agitada de (1S)-1-(3-cloropirazin-2-
il)etanamina (30.0 mg, 0.190 mmol),
ciclopropanocarboxilaldehído (15.0 mg, 0.209 mmol) y ácido
acético (0.0109 mL, 0.190 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.95
mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4
10 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato
sódico, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La
capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se
concentró al vacío. El material en bruto se purificó por
cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con
15 acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar (1S)-1-
(3-cloropirazin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)etanamina.¹H RMN
(400 MHz, Solvent) δ ppm: -0.03 - 0.10 (m, 2 H) 0.38 - 0.52
(m, 2 H) 0.83 - 1.00 (m, 1 H) 1.40 (d, 3 H) 2.07 (dd, 1 H)
2.15 - 2.29 (m, 1 H) 2.53 (dd, 1 H) 4.39 (c, 1 H) 8.26 (d,
20 1 H) 8.51 (d, 1 H); $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c 0.327, CHCl₃)

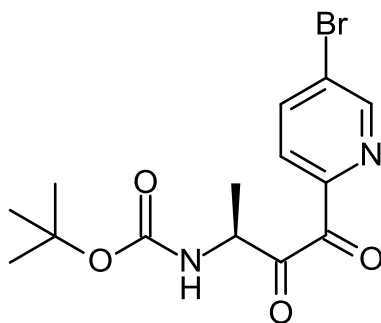
Preparación N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-2-hidroxi-1-
metil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo se preparó una solución de N-
[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (CAS
79069-50-4, 1.07 g, 6.18 mmol) en diclorometano (12 mL). El
5 matraz se evacuó y se rellenó de nuevo con argón tres
veces. Después, se añadieron sucesivamente bromuro de 2-(3-
bencil-4-metil-tiazol-3-io-5-il)etanol (0.388 g, 1.24
mmol), 5-bromopiridin-2-carbaldehído (CAS 31181-90-5, 1.81
g, 9.27 mmol) y diclorometano (6 mL) seguido de N,N-
10 diisopropiletilamina (2.16 mL, 12.4 mmol). La mezcla de
reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se
inactivó con cloruro de amonio ac. sat. y se extrajo tres
veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se
secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se
15 concentraron a presión reducida. La purificación del
material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel
de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano)
proporcionó N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-2-hidroxi-1-
metil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo en forma de una
20 goma de color naranja.

LCMS: TR 0.98, m/z = 359-361 (M+H⁺) (Patrón de bromo); ¹H-
RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 - 1.40 (m, 3 H) 1.43 -
1.44 (m, 9 H) 4.34 - 4.69 (m, 2 H) 5.22 - 5.36 (m, 1 H)
7.86 - 8.08 (m, 2 H) 8.73 (d, J = 2.20 Hz, 1 H).

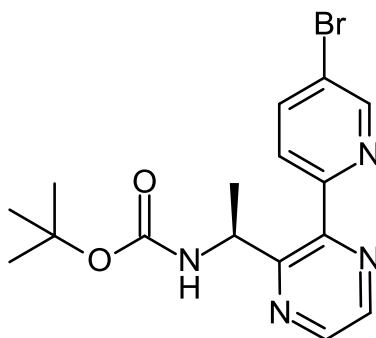
25 Preparación N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-2,3-
dioxo-propil]carbamato de terc-butilo



A una solución de N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-2-hidroxil-1-metil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (15.2 g, 42.3 mmol) en diclorometano (100 mL) y sulfóxido de dimetilo (20 mL) se le añadieron a 0 °C N,N-diisopropiletilamina (21.8 mL, 127 mmol, 3.00 equiv.) y en dos porciones complejo de trióxido de azufre y piridina (13.9 g, 84.6 mmol, 2.00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó con agua y se diluyó con diclorometano y ácido clorhídrico 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-2,3-dioxo-propil]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite de color naranja.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 - 1.41 (m, 9 H) 1.45 - 1.48 (m, 3 H) 4.82 - 4.96 (m, 1 H) 5.10 (s a, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 1 H) 8.01 - 8.11 (m, 1 H) 8.79 (d, J = 1.83 Hz, 1 H).

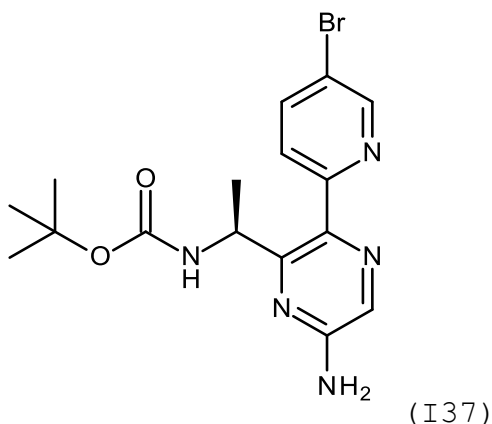
Preparación N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo



A una solución de N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-2,3-dioxo-propil]carbamato de terc-butilo (375 mg, 1.05 mmol) en etanol (22 mL) se le añadió etilendiamina (0.36 mL, 5.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h en presencia de aire. Se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo en forma de una goma incolora.

LCMS: TR 1.09, m/z = 379-381 (M+H⁺) (Patrón de bromo); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.33 - 1.45 (m, 9 H) 1.52 - 1.56 (m, 3 H) 5.65 - 5.83 (m, 2 H) 7.96 - 8.02 (m, 2 H) 8.53 - 8.60 (m, 2 H) 8.79 (dd, J = 2.20, 1.10 Hz, 1 H); SFC quiral (método 1): 1.80 min (enantiómero mayoritario), 1.11 min (enantiómero minoritario); ee = 92%

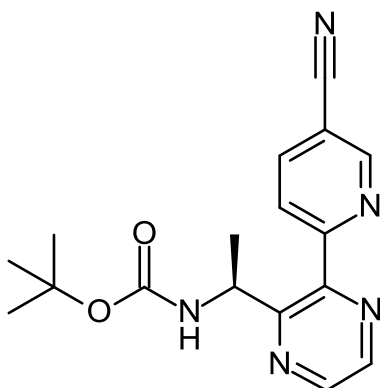
Preparación N-[(1S)-1-[6-amino-3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (I37)



A una solución de N-[(1S)-3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-2,3-dioxo-propil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 0.894 mmol) en isopropanol (13.4 mL) se le añadió dibromhidrato
5 de 2-aminoacetamidina (1.21 g, 4.11 mmol). Se añadió acetato potásico (266 mg, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas en presencia de aire. La reacción se interrumpió con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas
10 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (C18, elución con ACN en agua) proporcionó N-[(1S)-1-[6-amino-3-(5-bromo-2-
15 piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo.

LCMS: TR 1.00, m/z = 394-396 (M+H⁺) (Patrón de bromo¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (s a, 9H) 1.47 (d, J=6.7 Hz, 3H) 4.84 (s a, 2H) 5.66 - 5.74 (m, 1H) 5.89 (s a, 1H) 7.86 - 7.88 (m, 1H) 7.89 (d a, J=2.0 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.72
20 (s, 1H).

Preparación N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (I19)

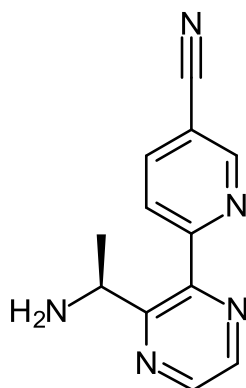


(I19)

Se añadió 1,4-dioxano de desgasificado (9.20 mL) a una mezcla de N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (1.396 g, 3.681 mmol), ferricianuro de potasio (1.224 g, 3.681 mmol), tBuXPhos Pd-G3 (0.151 g, 0.184 mmol) y tBuXPhos (0.082 g, 0.18 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió una solución desgasificada de acetato potásico (0.05 M en agua, 9.20 mL, 0.500 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (s a, 9 H), 1.55 (d, 3 H), 5.66 - 5.78 (m, 2 H), 8.11 (dd, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.93 - 9.04 (m, 1 H).

Preparación 6-[3-[(1S)-1-aminoetil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (I15)

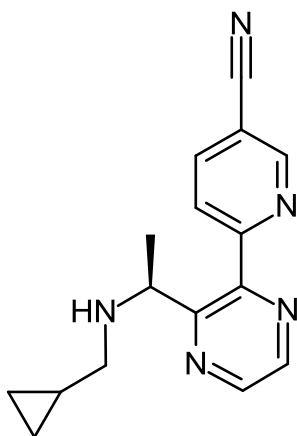


(I15)

Se añadió ácido trifluoroacético (0.69 mL, 8.7 mmol) a una solución de N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (0.520 g, 1.60 mmol) en diclorometano (3.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, después se lavó con carbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar 6-[3-[(1S)-1-aminoetil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo.

LCMS (método 1): TR 0.28, m/z = 226 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (d, $J=6.60$ Hz, 3H) 1.96 (s, 2H) 4.74 (c, $J=6.60$ Hz, 1H) 8.09 - 8.14 (m, 1H) 8.19 - 8.23 (m, 1H) 8.55 (d, $J=2.57$ Hz, 1H) 8.65 (d, $J=2.20$ Hz, 1H) 8.97 (dd, $J=2.20, 0.73$ Hz, 1H)

Preparación 6-[3-[(1S)-1-(ciclopropilmetilamino)etil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (I16)

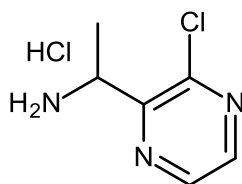


(I16)

A una solución de 6-[3-[(1S)-1-aminoetil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (0.200 g, 0.888 mmol) en 1,2-dicloroetano (4.4 mL) se le añadieron
5 ciclopropanocarboxaldehído (0.0745 mL, 0.977 mmol), ácido acético (0.051 mL, 0.89 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.277 g, 1.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora. Se añadió carbonato sódico acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo con
10 acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó 6-[3-[(1S)-1-(ciclopropilmetilamino)etil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: -0.05 (dd, 2H) 0.39 (td, 2H) 0.81 - 0.94 (m, 1H) 1.50 (d, 3H) 1.98 (dd, 1H) 2.44 (dd, 1H) 2.49 - 2.89 (m, 1H) 4.73 (c, 1H) 8.11 - 8.18 (m, 1H)
20 8.20 - 8.27 (m, 1H) 8.57 (d, 1H) 8.69 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H)

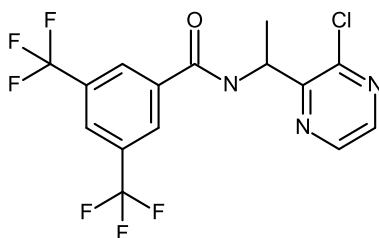
Preparación de clorhidrato de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina



A temperatura ambiente, a una solución de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanona [CAS 121246-90-0] (5.00 g, 31.9 mmol) en metanol (80 ml) se añadieron en porciones acetato amónico (49.7 g, 639 mmol) y cianoborohidruro sódico (2.11 g, 31.9 mmol). La suspensión resultante se agitó a temp. ambiente durante una noche antes de concentrarse al vacío. El material residual se recogió en acetato de etilo y NaOH 2 M. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en éter dietílico y se añadió gota a gota HCl en acetato de etilo (25 ml). El precipitado formado se retiró por filtración y se secó para proporcionar clorhidrato de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina en forma de un sólido de color beige.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d) δ ppm: 1.52 (s, 3 H) 4.77 (s a, 1 H) 8.61 (d, J = 2.57 Hz, 1 H) 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1 H); LC-MS (método 1): TR 0.17 min, m/z 158 [M+H⁺].

Preparación de N-[1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (I20)



(I20)

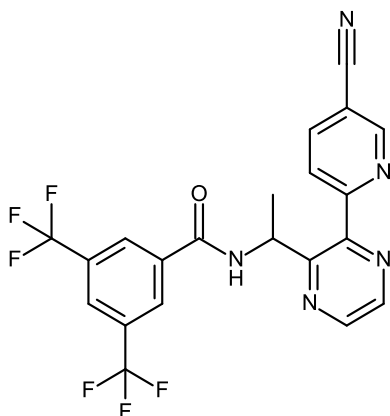
Se suspendió clorhidrato de 1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (2.50 g, 12.9 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (51 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (6.68 ml, 38.6 mmol), seguido de cloruro de 3,5-

bis(trifluorometil)benzoílo [CAS 785-56-8] (2.41 ml, 12.9 mmol). La suspensión resultante se agitó a temp. ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua. La capa orgánica se
5 aisló, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido
10 incoloro.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm: 1.65 (d, *J* = 6.97 Hz, 3 H) 5.77 - 5.83 (m, 1 H) 7.63 (d a, *J* = 6.97 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.41 (d, *J* = 2.57 Hz, 1 H) 8.54 (d, *J* = 2.57 Hz, 1 H)

15 LC-MS (método 1): TR 1.09 min, *m/z* 398 [M+H⁺].

Preparación de N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (P31)



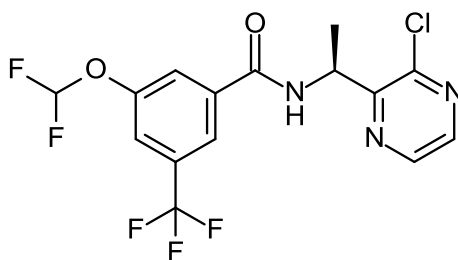
(P31)

Una solución de N-[1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (etapa 2, 300 mg, 0.754 mmol)
20 en 8 ml de DMF se purgó con Ar, seguido de la adición de ácido (5-ciano-2-piridil)borónico [CAS 910547-29-4] (223 mg, 1.51 mmol), diacetoxipaladio (25 mg, 0.0377 mmol, 5 % en moles) y dppf (42 mg, 0.0754 mmol, 10 % en moles),

cloruro de cobre (II) (101 mg, 0.754 mmol) y carbonato de cesio (492 mg, 1.51 mmol). Después de purgar de nuevo con Ar, la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 100 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se
5 vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener una goma de color pardo que se purificó por cromatografía
10 ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.71 (d, 3 H) 6.46 (m, 1 H)
15 7.69 (b, d, 1 H) 8.03 (m, 1 H) 8.19 (d, 1 H) 8.25 (s, 2 H) 8.39 (d, 1 H) 8.70 (s, 2 H) 9.10 (s, 1 H); LC-MS (método 1): TR 1.11 min, m/z 466 [M+H⁺].

Preparación de N-[(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)benzamida (intermedio
20 I3)



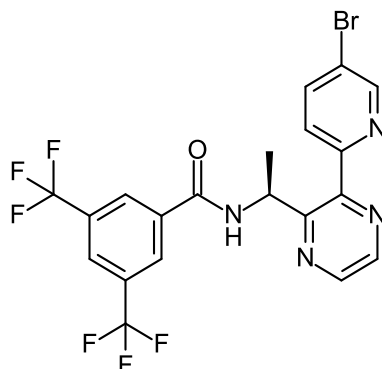
(I3)

A una solución de ácido 3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (0.140 g, 0.547 mmol) en diclorometano (1.4 mL) se le añadieron trietilamina (0.230
25 mL, 1.60 mmol) y una gota de N,N-dimetilformamida. Después, se añadió cloruro de oxalilo (0.0950 mL, 1.10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

20 minutos. Se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (0.7 mL) y se añadió gota a gota una suspensión de (1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina (80 mg, 0.41 mmol) y trietilamina (0.23 mL, 1.6 mmol) en diclorometano (0.7 mL) a 0 °C a la solución anterior de cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se inactivó gota a gota a 0 °C mediante la adición de bicarbonato sódico ac. sat. y se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una primera purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) fracasó. Por lo tanto, las fracciones recuperadas que contenían el producto deseado se disolvieron en acetato de etilo y se lavaron varias veces con bicarbonato sódico ac. sat., después con salmuera, para eliminar el ácido carboxílico como la impureza. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de una goma de color naranja.

LCMS (método 1): TR 1.04, m/z = 396 $[M+H^+]$; ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63 (d, J = 6.60 Hz, 3 H) 5.77 (quin, J = 6.97 Hz, 1H) 6.41-6.84 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.58 (s a, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.40 (d, J = 2.57 Hz, 1H) 8.52 (d, J = 2.57 Hz, 1H).

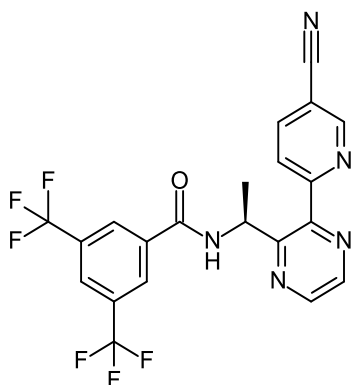
Preparación de N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



A una solución de (1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etanamina (0.539 g, 1.93 mmol) en acetato de etilo (8 mL) se le añadieron bicarbonato de sodio (solución 1 N en
5 agua, 7.7 mL, 7.7 mmol) y cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoílo (0.385 mL, 2.12 mmol). La mezcla de reacción bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de
10 etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-
15 bis(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color beige.

LC-MS (método 1): TR 1.21 min, m/z 519/521 $[M+H^+]$, patrón de bromo; ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.66 (d, J = 6.60 Hz, 3 H) 6.27-6.34 (m, 1 H) 7.86 (d a, J = 7.70 Hz, 1 H) 8.00-8.09 (m, 3 H) 8.25 (s, 2 H) 8.63 (c, J = 2.20 Hz, 2 H) 8.86 (dd, J = 2.20, 0.73 Hz, 1 H).

Ejemplo P34: Preparación de N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida
25 (P34)



(P34)

En un vial para microondas en una atmósfera de argón, se cargaron N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (intermedio I-5

5 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.200 g, 0.385 mmol), ferricianuro potásico (0.064 g, 0.19 mmol, 0.50 equiv.), metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (tBuXPhos Pd G3) (7.9 mg, 9.6 µmol, 0.025 equiv.) y 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (tBuXPhos) (4.3 mg, 9.6 mmol, 0.025 equiv.). El vial se selló y se desgasificó tres veces con argón. Después, se añadieron 1,4-dioxano previamente desgasificado (0.96 mL) y acetato de potasio previamente

15 preparado y desgasificado (solución 0.05 M en agua, 0.96 mL, 0.10 equiv.) a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla hasta 100 °C y se agitó durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con

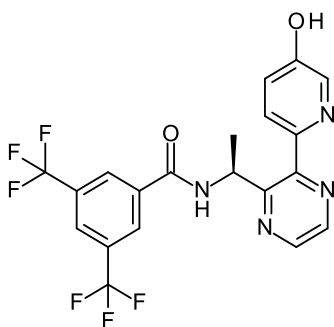
20 acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto

deseado en forma de un sólido de color blanco (36 mg, 77 μmol).

LC-MS (método 1): TR 1.10, m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}^+]$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.72 (d, J = 6.60 Hz, 3 H) 6.29-6.40 (m, 1 H) 7.68 (d a, J = 7.70 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.19 (dd, J = 8.44, 2.20 Hz, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 8.39 (dd, J = 8.44, 0.73 Hz, 1 H) 8.67-8.73 (m, 2 H) 9.09 (dd, J = 2.02, 0.92 Hz, 1 H).

SFC quiral (método 2): 13.31 min (enantiómero minoritario), 15.02 min (enantiómero mayoritario); ee = 88%

Preparación de N-[(1S)-1-[3-[5-hidroxi-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



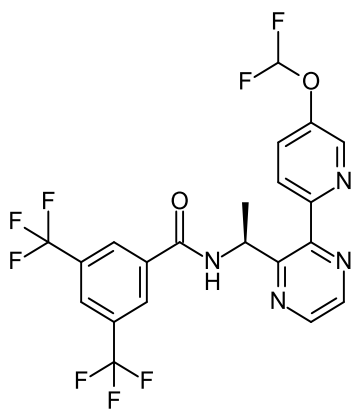
En un matraz en una atmósfera de argón, se cargaron N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (0.150 g, 0.289 mmol), 1,4-dioxano (2.9 mL), agua (1,2 mL), carbonato de potasio (56.5 mg, 0.867 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil (1.46 mg, 2.89 μmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5.51 mg, 5.78 μmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[(1S)-1-[3-[5-hidroxi-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3,5-

5 bis(trifluorometil)benzamida.

LC-MS (método 1): TR 1.01, m/z = 457 $[M+H^+]$; ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.69 (d, J = 6.60 Hz, 3 H) 6.38-6.53 (m, 1 H) 7.30 (dd, J = 8.80, 2.93 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 8.44 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.26 (d a, J = 8.07 Hz, 1 H) 8.30 (s, 2 H) 8.35 (d, J = 2.93 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J = 14.12, 2.38 Hz, 2 H).

Ejemplo P24: Preparación de N-[(1S)-1-[3-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



(P24)

15

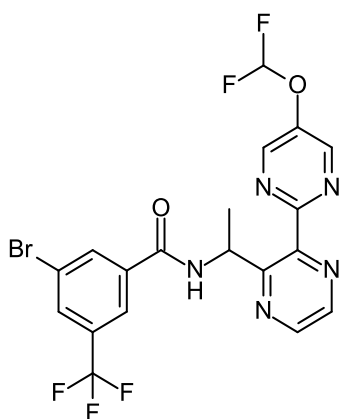
En un matraz se cargaron N-[(1S)-1-[3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (91.0 mg, 0.199 mmol), N,N-dimetilforfamida (2 mL), carbonato potásico (0.281 g, 1.99 mmol) y ácido clorodifluoroacético (88.9 μ L, 0.997 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 4 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron

20

con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó N-[(1S)-1-[3-
5 [5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (método 1): TR 1.16, m/z = 507 $[M+H^+]$; ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.68 (d, J = 6.60 Hz, 3 H) 6.27-6.40 (m, 1 H) 6.45-6.91 (m, 1 H) 7.70 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H) 7.94 (d a, J = 7.7 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 8.27 (s, 2 H) 8.58 - 8.73 (m, 3 H); ^{19}F -RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -81.58 (s, 2 F, $-CHF_2$) -62.88 (s, 6 F, $-CF_3$).

15 Ejemplo P23: Preparación de 3-bromo-N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida



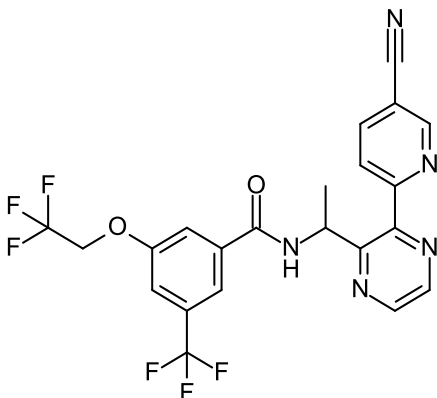
(P23)

A una solución de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico
20 (150 mg, 0.558 mmol) en tolueno (3.0 mL) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0.122 mL, 1.67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de acilo en bruto. El cloruro

de acilo se disolvió en diclorometano (3.0 mL) y se añadió
gota a gota una solución de 1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina (182
mg, 0.669 mmol) en diclorometano (3.0 mL) y trietilamina
5 (0.235 mL, 1.67 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de
reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.
Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de
10 sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
La purificación del material en bruto por cromatografía
ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con metanol en
diclorometano) proporcionó 3-bromo-N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-
15 (trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color
amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.59 (d, 3 H) 5.50-5.65
(m, 1 H) 7.48 (t, 1H) 8.03 (s, 1 H) 8.12 (s, 1H) 8.20 (s,
1H) 8.68 (s, 1H) 8.77 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 9.19 (m, 1H)

20 Ejemplo P25: Preparación de N-[1-[3-(5-ciano-2-
piridil)pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-
(trifluorometil)benzamida

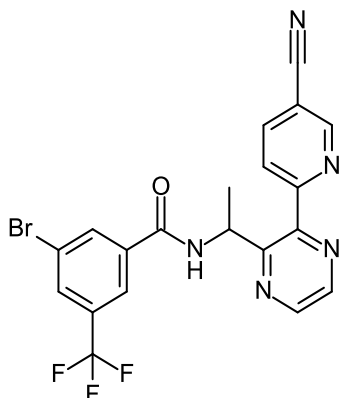


(P25)

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0.0721 mL, 0.989 mmol) a una solución agitada de ácido 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)benzoico (150 mg, 0.495 mmol) en tolueno (8.00 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se
5 calentó a 90 °C durante 2.5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El cloruro de acilo en bruto se disolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió a una solución agitada de 6-[3-(1-aminoetil)pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (129 mg,
10 0.544 mmol) y trietilamina (0.139 mL, 0.989 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión
15 reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (columna C18, elución con acetonitrilo y agua) proporcionó N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color
20 blanquecino.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.65 (d, 3 H) 4.85-5.00 (m, 2H) 5.70-5.80 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.70-7.80 (m, 2H) 8.12-8.21 (m, 1H) 8.48-8.53 (m, 1H) 8.68-8.80 (m, 2H) 9.10-9.20 (m, 2H); ¹⁹F-RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: -72.53 (s, 3H) -
25 61.11 (s, 3H)

Ejemplo P10: Preparación de 3-bromo-N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida



(P10)

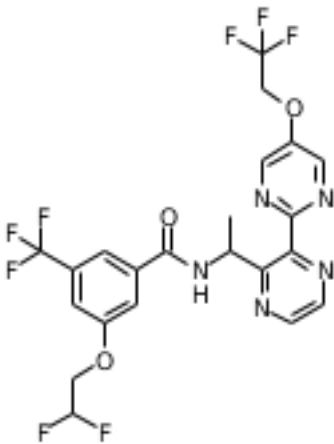
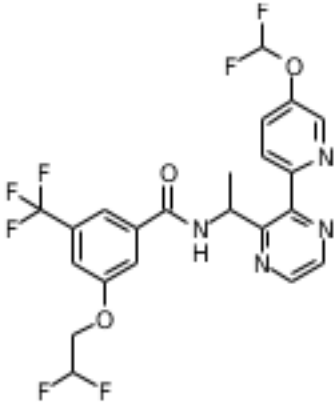
Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0.140 mL, 1.91 mmol) a una solución agitada de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (130 mg, 0.478 mmol) en tolueno
5 (20.00 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El cloruro de acilo en bruto se disolvió en diclorometano (10 mL) y se añadió a una solución agitada de 6-[3-(1-aminoetil)pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo (148 mg, 0.593 mmol) y trietilamina (0.269 mL, 1.91 mmol) en diclorometano (10 mL)
10 a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía de fase inversa (columna C18, elución con acetonitrilo y agua) proporcionó 3-bromo-N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida en forma de un sólido de color
15 blanquecino.

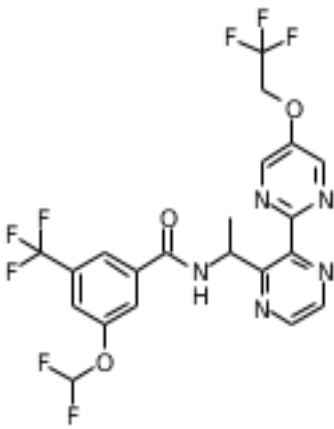
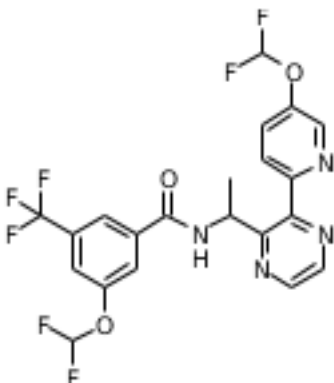
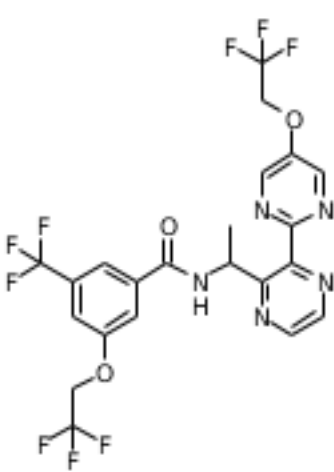
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.63 (d, 3 H) 5.70-5.81 (m, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.15-8.21 (m, 1H), 8.23 (s, 1H) 8.48-8.52 (m, 1H) 8.68-8.72 (m, 1H) 8.72-8.80 (m,

- 171 -

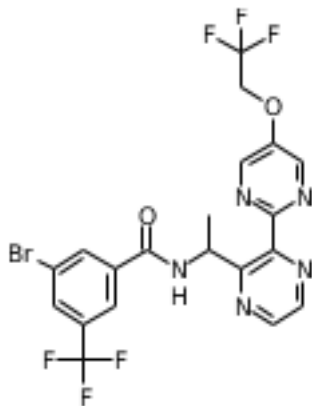
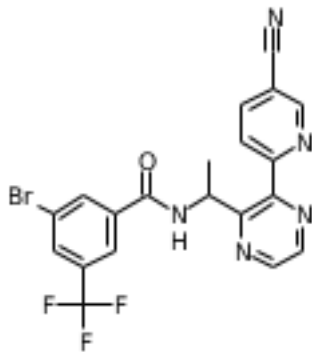
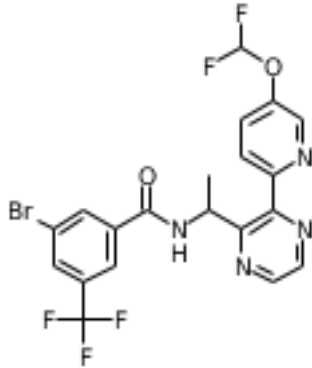
1H) 9.15-9.19 (m, 1H) 9.22-9.30 (m, 1H); ¹⁹F-RMN (377 MHz, DMSO-d6) δ ppm: -61.25 (s, 3H)

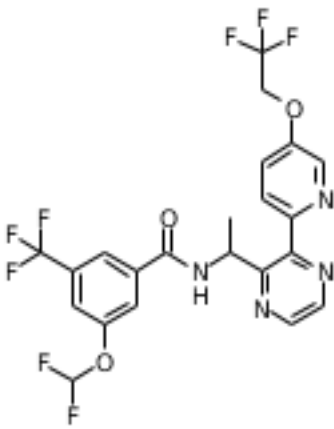
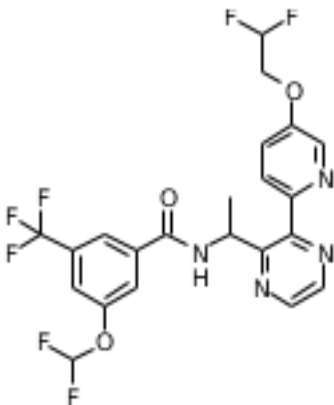
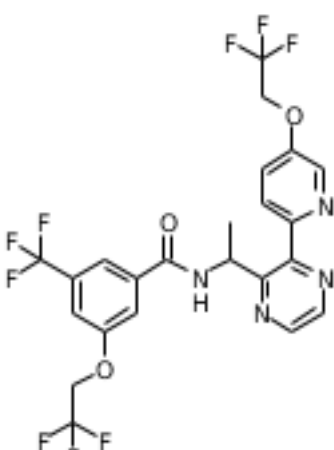
Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula I

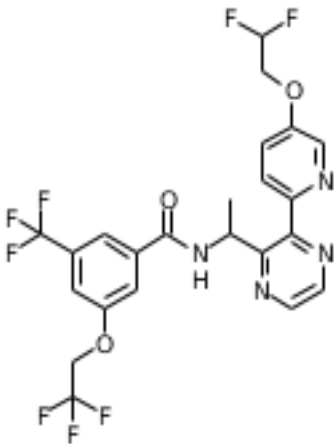
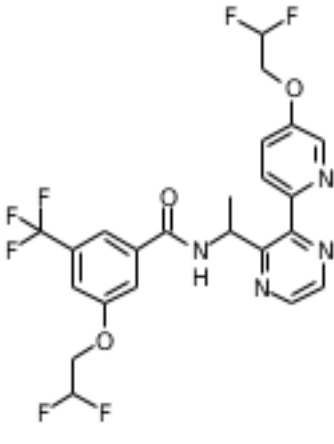
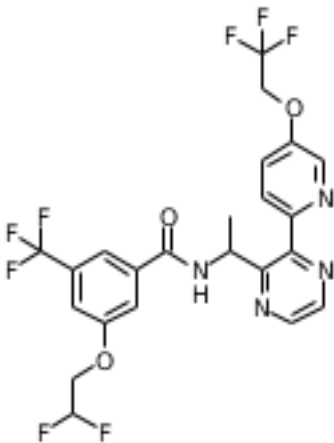
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
P1	3-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					65 - 70
P2	3-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					130 - 140

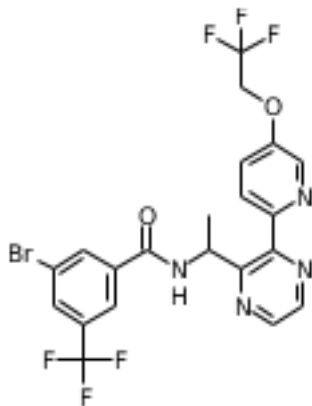
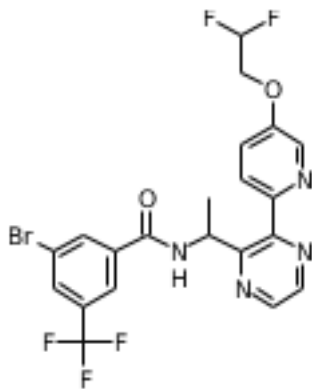
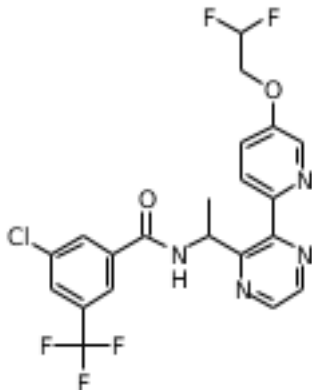
P3	3-(difluorometoxi)- N-[1-[3-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piri- midin-2-il]pirazin- 2-il]etil]-5- (trifluorometil)ben- zamida				122 - 125
P4	3-(difluorometoxi)- N-[1-[3-[5- (difluorometoxi)-2- piridil]pirazin-2- il]etil]-5- (trifluorometil)ben- zamida				140 - 150
P5	3-(2,2,2- trifluoroetoxi)-N- [1-[3-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piri- midin-2-il]pirazin- 2-il]etil]-5- (trifluorometil)ben- zamida				105 - 110

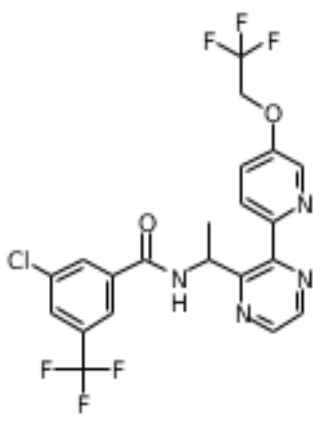
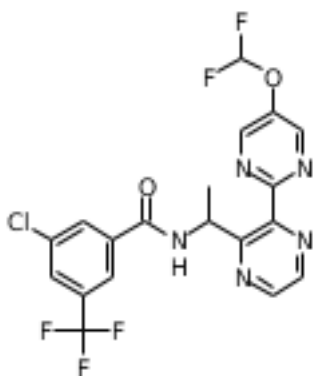
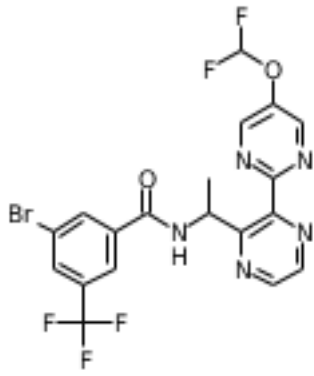
P6	N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida					130 - 140
P7	3-cloro-N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					170 - 175
P8	3-cloro-N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					130 - 140

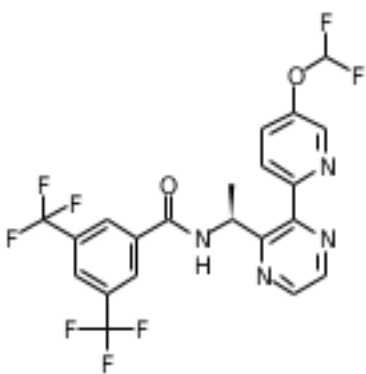
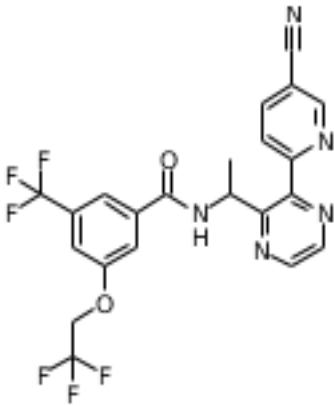
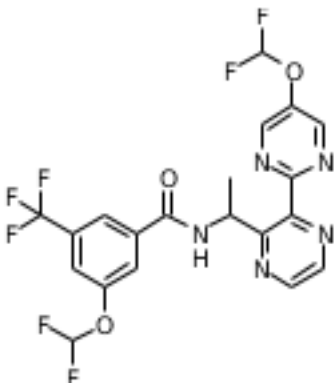
P9	3-bromo-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)piridin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				85 - 90
P10	3-bromo-N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				195 - 200
P11	3-bromo-N-[1-[3-[5-(difluorometoksi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				140 - 150

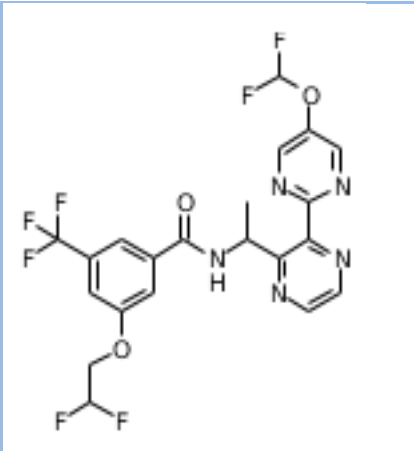
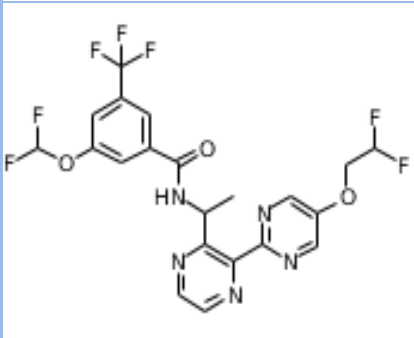
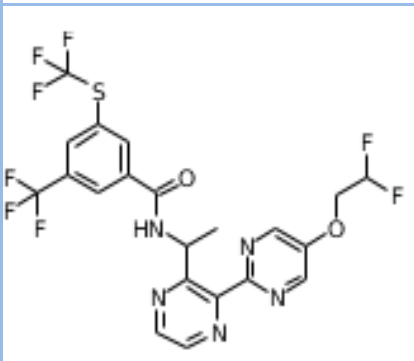
P12	3-(difluorometoxi)- N-[1-[3-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)-2- piridil]pirazin-2- il]etil]-5- (trifluorometil)ben zamida				130 - 135
P13	N-[1-[3-[5-(2,2- difluoroetoxi)-2- piridil]pirazin-2- il]etil]-3- (difluorometoxi)-5- (trifluorometil)ben zamida				115 - 120
P14	3-(2,2,2- trifluoroetoxi)-N- [1-[3-[5-(2,2,2- trifluoroetoxi)-2- piridil]pirazin-2- il]etil]-5- (trifluorometil)ben zamida				130 - 135

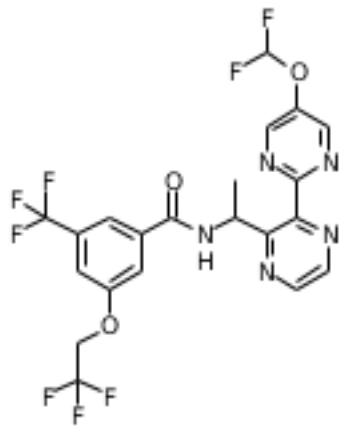
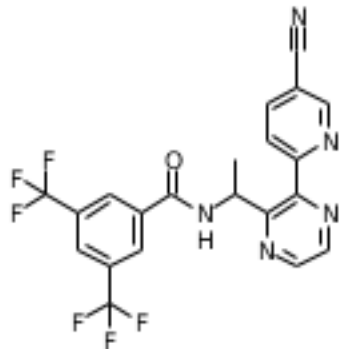
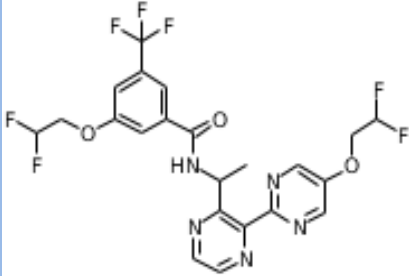
P15	N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-5-(trifluorometil)benzamida				130 - 135
P16	3-(2,2-difluoroethoxy)-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				120 - 125
P17	3-(2,2-difluoroethoxy)-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				130 - 135

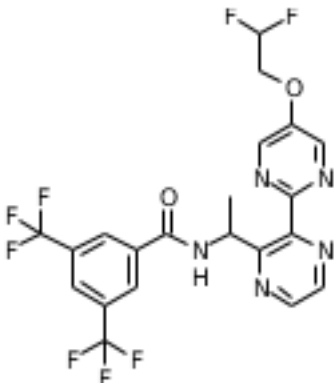
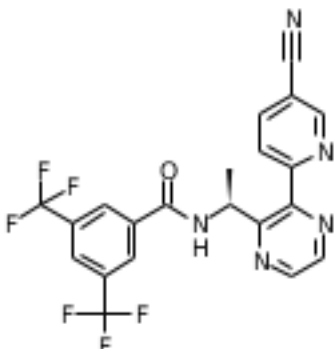
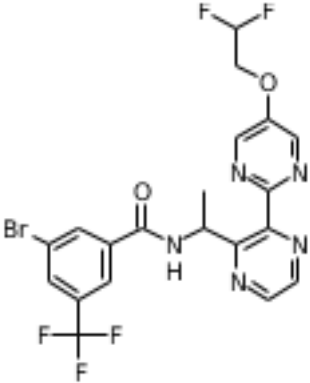
P18	3-bromo-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]pirazin-2-yl]ethyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide				140 - 150
P19	3-bromo-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)-2-pyridyl]pirazin-2-yl]ethyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide				140 - 150
P20	3-cloro-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)-2-pyridyl]pirazin-2-yl]ethyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide				120 - 130

P21	3-cloro-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					140 - 150
P22	3-cloro-N-[1-[3-[5-(difluorometoksi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					100 - 110
P23	3-bromo-N-[1-[3-[5-(difluorometoksi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					100 - 110

P24	N-[(1S)-1-[3-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida				153 - 159
P25	N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida				165 - 175
P26	3-(difluorometoxi)-N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				120 - 125

P27	3-(2,2-difluoroethoxy)-N-[1-[3-[5-(difluoromethoxy)pyrimidin-2-yl]pyrazin-2-yl]ethyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide				130 - 135
P28	N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]pyrazin-2-yl]ethyl]-3-(difluoromethoxy)-5-(trifluoromethyl)benzamide				82 - 86
P29	N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]pyrazin-2-yl]ethyl]-3-(trifluoromethyl)-5-(trifluoromethylsulfonylethyl)benzamide				92 - 95

P30	N-[1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)benzamida					110 - 115
P31	N-[1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida		1. 11	466 .3	1	
P32	3-(2,2-difluoroetoxi)-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					130 - 132

P33	N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida					115 - 120
P34	N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida		1. 11	466 .3	1	
P35	3-bromo-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida					60 - 65

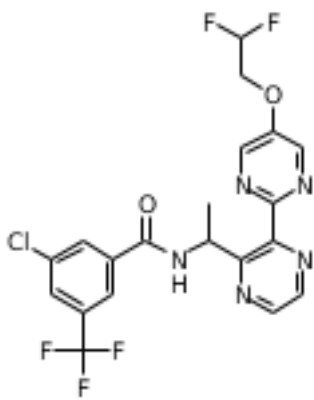
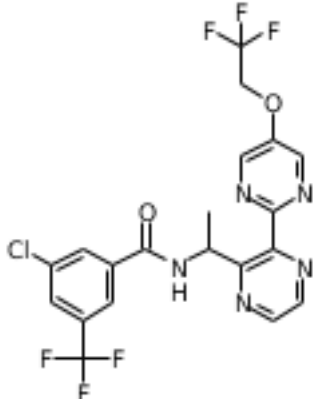
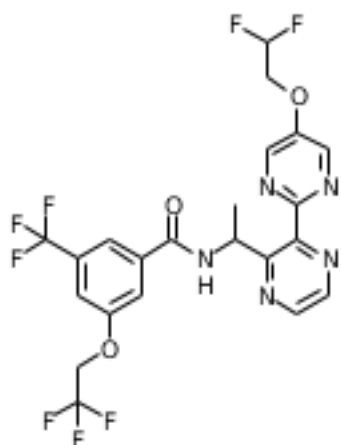
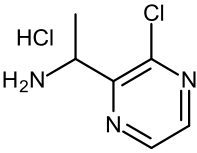
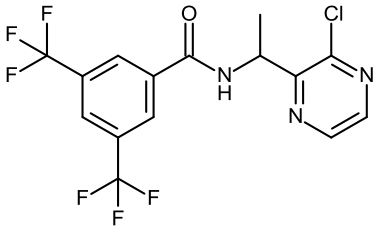
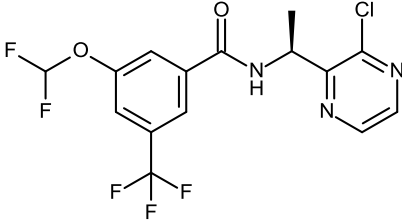
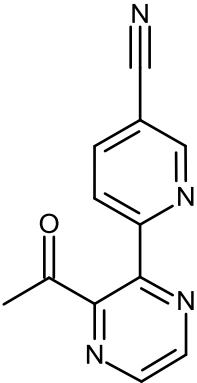
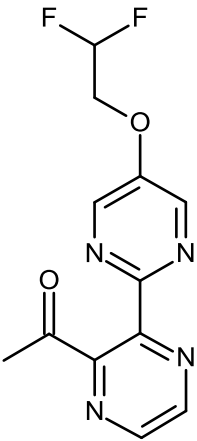
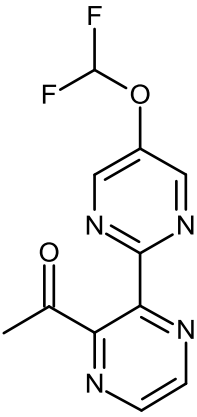
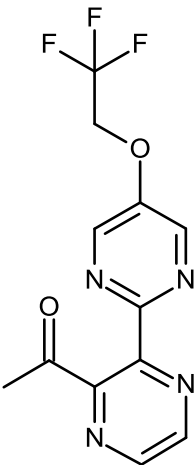
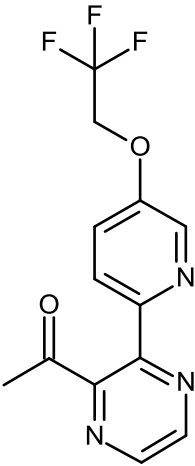
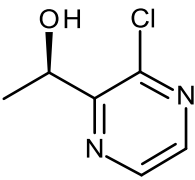
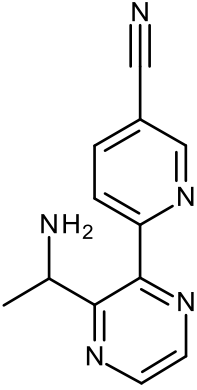
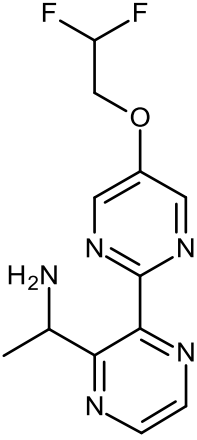
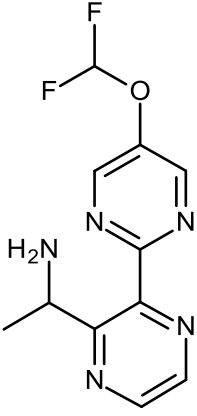
P36	3-cloro-N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroetoksi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				105 - 110
P37	3-cloro-N-[1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-5-(trifluorometil)benzamida				74 - 78
P38	N-[1-[3-[5-(2,2-difluoroetoksi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etil]-3-(2,2,2-trifluoroetoksi)-5-(trifluorometil)benzamida				130 - 135

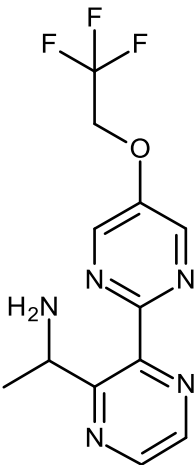
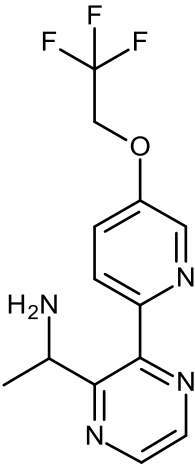
Tabla I: Tabla de productos intermedios

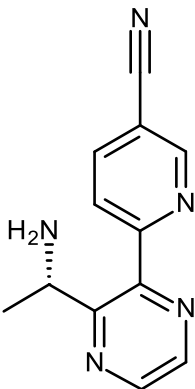
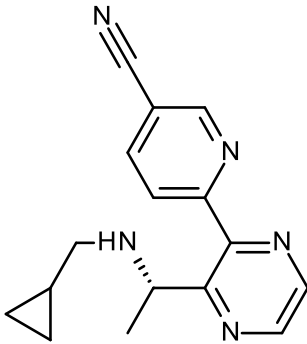
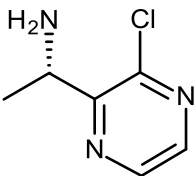
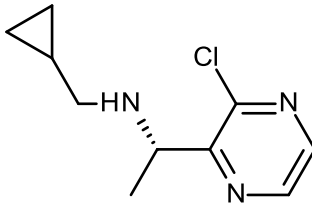
índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I1	2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo		0.17	158	1	
I2	N-[1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida		1.09	398	1	
I3	N-[(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etil]-3-(difluorometoxi)-5-(trifluorometil)benzamida		1.04	396.3	1	
I4	6-(3-acetilpirazin-2-il)piridin-3-carbonitrilo		0.73	225.1	1	

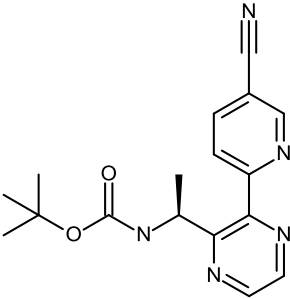
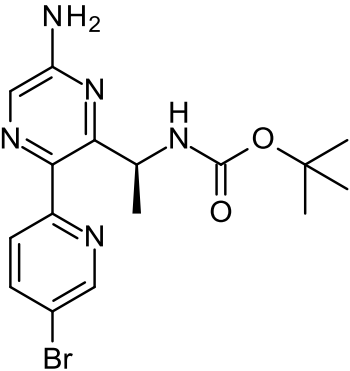
Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I5	1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona					1)
I6	1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona					2)

Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I7	1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanona			299.1		
I8	<u>1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanona</u>					3)
I9	(1R)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanol		0.40	159/160	1	

Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I10	6-[3-(1-aminoetil)pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo					4)
I11	1-[3-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina					5)
I12	1-[3-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina					6)

Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I13	1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]pirazin-2-il]etanamina					7)
I14	1-[3-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]pirazin-2-il]etanamina					8)

Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I15	6-[3-[(1S)-1-aminoetil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo		0.28	226	1	
I16	6-[3-[(1S)-1-(ciclopropilmetil amino)etil]pirazin-2-il]piridin-3-carbonitrilo					9)
I17	(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)etanamina		0.17	158	1	
I18	(1S)-1-(3-cloropirazin-2-il)-N-(ciclopropilmetil)etanamina		0.26	212	1	

Índice	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (m/z)	Método	RMN
I19	N-[(1S)-1-[3-(5-ciano-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo		0.91	326.4	1	
I20	N-[(1S)-1-[6-amino-3-(5-bromo-2-piridil)pirazin-2-il]etil]carbamato de terc-butilo		0.99	394/396 [M+H] + (patrón de bromo)	1	

¹) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.90 (s, 1H), 8.70-8.90 (m, 3H), 6.48 (t, 1H), 4.63 (td, 2H), 2.62 (s, 3H)

²) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.80-9.00 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 2.65 (s, 3H)

5 ³) ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.85 (d, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 5 (c, 2H), 2.6 (s, 3H)

⁴) ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.85-8.95 (m, 2H), 8.50-8.60 (m, 1H), 8.30-8.40 (m, 1H) 7.80-8.10 (s a, 2H), 5.25-5.35 (m, 1 H), 1.52 (d, 3H)

⁵) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.80-9.00 (m, 4H), 6.50 (tt, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (td, 2H), 1.45 (d, 3H)

6) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.80-9.10 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)

7) ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 8.95 (s, 2H), 8.60-9.00 (m, 2H), 7.8-8.30 (s a, 2H), 5.08-5.20 (m, 2H), 4.95-5.05 (m, 1H), 1.5 (m, 3H)

8) ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 8.8 (s, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.45 (s a, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.2 (s a, 1H), 5 (c, 2H), 1.5 (m, 3H)

9) ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm -0.05 (dd, 2H) 0.39 (td, 2H) 0.81 - 0.94 (m, 1H) 1.50 (d, 3H) 1.98 (dd, 1H) 2.44 (dd, 1H) 2.49 - 2.89 (m, 1H) 4.73 (c, 1H) 8.11 - 8.18 (m, 1H) 8.20 - 8.27 (m, 1H) 8.57 (d, 1H) 8.69 (d, 1H) 9.00 (dd, 1H)

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.

Las adiciones adecuadas a principios activos de la presente son, por ejemplo, representativos de las siguientes clases de principios activos: compuestos de organofósforo,

derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilenoamino, macrólidos,
5 neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*.

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con principios activos (donde la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27,
10 D-1 a D-27 y E-1 a E-27, y la Tabla P"):

un adyuvante seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX,

un principio activo de control de insectos seleccionado de
15 abamectina + TX, acequinocilo + TX, acetamiprid + TX, acetoprol + TX, acrinatrina + TX, acinonapir + TX, afidopiropeno + TX, afoxalaner + TX, alanicarb + TX, aletrina + TX, alfa-cipermetrina + TX, alfametrina + TX, amidoflumet + TX, aminocarb + TX, azociclotina + TX,
20 bensultap + TX, benzoximato + TX, benzpirimoxan + TX, betaciflutrina + TX, beta-cipermetrina + TX, bifenazato + TX, bifentrina + TX, binapacril + TX, bioaletrina + TX, bioaletrina S)-ciclopentilisómero + TX, biorresmetrina + TX, bistriflurón + TX, broflanilida + TX, broflutrinato + TX,
25 TX, bromofos-etilo + TX, buprofezina + TX, butocarboxim + TX, cadusafos + TX, carbarilo + TX, carbosulfan + TX, cartap + TX, Número CAS: 1472050-04-6 + TX, Número CAS: 1632218-00-8 + TX, Número CAS: 1808115-49-2 + TX, Número CAS: 2032403-97-5 + TX, Número CAS: 2044701-44-0 + TX,
30 Número CAS: 2128706-05-6 + TX, Número CAS: 2249718-27-0 + TX, clorantraniliprol + TX, clordano + TX, clorfenapir +

TX, cloropraletrina + TX, cromafenozida + TX, clenpirin +
TX, cloetocarb + TX, clotianidina + TX, N-metilcarbamato de
2-clorofenilo (CPMC) + TX, cianofenfos + TX,
ciantraniliprol + TX, ciclaniliprol + TX, Ciclobutrifluram
5 + TX, cicloprotrina + TX, cicloxaprid + TX, cicloxaprid +
TX, cienopirafeno + TX, cietpirafena (o etpirafeno) + TX,
ciflumetofeno + TX, ciflutrina + TX, cihalodiamida + TX,
cihalotrina + TX, cipermetrina + TX, cifenotrina + TX,
ciromazina + TX, deltametrina + TX, diafentiuron + TX,
10 dialifos + TX, dibromo + TX, dicloromezotiaz + TX,
diflovidazina + TX, diflubenzuron + TX, dimpropiridaz + TX,
dinactina + TX, dinocap + TX, dinotefurano + TX,
dioxabenzofos + TX, emamectina + TX, empentrina + TX,
épsilon - momfluorotrina + TX, épsilon-metoflutrina + TX,
15 esfenvalerato + TX, etión + TX, etiprol + TX, etofenprox +
TX, etoxazol + TX, famfur + TX, fenazaquina + TX,
fenflutrina + TX, fenitrotión + TX, fenobucarb + TX,
fenotiocarb + TX, fenoxocarb + TX, fenpropatrina + TX,
fenpiroximato + TX, fensulfotiión + TX, fentiión + TX,
20 fentinacetato + TX, fenvalerato + TX, fipronilo + TX,
flometoquina + TX, flonicamid + TX, fluacripirim + TX,
fluazaindolizina + TX, fluazuron + TX, flubendiamida + TX,
flubenzimina + TX, flucitrinato + TX, flucicloخورon + TX,
flucitrinato + TX, fluensulfona + TX, flufenerim + TX,
25 flufenprox + TX, flufiprol + TX, fluhexafón + TX,
flumetrina + TX, fluopiram + TX, Flupentiofenox + TX,
flupiradifurona + TX, fluporimin + TX, fluralaner + TX,
fluvalinato + TX, fluxametamida + TX, fostiazato + TX,
gamma-cihalotrina + TX, gossyplure™ + TX, guadipir + TX,
30 halofenozida + TX, halofenozida + TX, halofenprox + TX,
heptaflutrina + TX, hexitiazox + TX, hidrametilnon + TX,

Imiciafos + TX, imidacloprid + TX, imiprotrina + TX,
indoxacarb + TX, yodometano + TX, iprodiona + TX,
isocicloseram + TX, isotioato + TX, ivermectina + TX,
kappa-bifentrina + TX, kappa-teflutrina + TX, lambda-
5 cihalotrina + TX, lepimectina + TX, lufenurón + TX,
metaflumizona + TX, metaldehído + TX, metam + TX, metomilo
+ TX, metoxifenoazida + TX, metoflutrina + TX, metolcarb +
TX, mexacarbato + TX, milbemectina + TX, momfluorotrina +
TX, niclosamida + TX, nitenpiram + TX, nitiazina + TX,
10 ometoato + TX, oxamilo + TX, oxazosufilo + TX, paratió-
etilo + TX, permetrina + TX, fenotrina + TX, fosfocarb +
TX, butóxido de piperonilo + TX, pirimicarb + TX,
pirimifos-etilo + TX, virus de polihedrosis + TX,
praletrina + TX, profenofos + TX, profenofos + TX,
15 proflutrina + TX, propargita + TX, propetamfos + TX,
propoxur + TX, protiofos + TX, protrifenbuto + TX,
piflubumida + TX, pimetozina + TX, piraclofos + TX,
pirafloprol + TX, piridaben + TX, piridalilo + TX,
pirifluquinazona + TX, pirimidifeno + TX, pirimostrobin +
20 TX, piriprol + TX, piriproxifeno + TX, resmetrina + TX,
sarolaner + TX, selamectina + TX, silafluofeno + TX,
espinosad + TX, espirodiclofeno + TX,
espiromesifeno + TX, espiropidiona + TX, espirotetramat +
TX, sulfoxaflor + TX, tebufenozida + TX, tebufenpirad + TX,
25 tebupirimifos + TX, teflutrina + TX, temefos + TX,
tetracloranoliprol + TX, tetradifon + TX, tetrametrina +
TX, tetrametilflutrina + TX, tetranactina + TX,
tetraniliprol + TX, theta-cipermetrina + TX, tiacloprid +
TX, tiametoxam + TX, tiociclam + TX, tiodicarb + TX,
30 tiofanox + TX, tiometon + TX, tiosultap + TX, tioxaafeno +
TX, tolfenpirad + TX, toxaafeno + TX, tralometrina + TX,

transflutrina + TX, triazamato + TX, triazofos + TX,
triclorfon + TX, tricloronato + TX, triclorfon + TX,
triflumezopirim + TX, ticlopirazoflor + TX, zeta-
cipermetrina + TX, extracto de algas marinas y producto de
5 fermentación derivado de melaza + TX, extracto de algas
marinas y producto de fermentación derivado de melaza que
comprende urea + TX, aminoácidos + TX, potasio y molibdeno
y manganeso quelado con EDTA + TX, extracto de algas
marinas y productos de plantas fermentados + TX, extracto
10 de algas marinas y productos de plantas fermentados que
comprenden fitohormonas + TX, vitaminas + TX, cobre quelado
con EDTA + TX, cinc + TX, y hierro + TX, Azadiractina + TX,
Bacillus aizawai + TX, Bacillus chitinosporus AQ746 (n.º de
registro de NRRL B-21 618) + TX, Bacillus firmus + TX,
15 Bacillus kurstaki + TX, Bacillus mycoides AQ726 (n.º de
registro de NRRL B-21664) + TX, Bacillus pumilus (n.º de
registro de NRRL B-30087) + TX, Bacillus pumilus AQ717 (n.º
de registro de NRRL B-21662) + TX, Bacillus sp. AQ178 (n.º
de registro de ATCC 53522) + TX, Bacillus sp. AQ175 (n.º de
20 registro de ATCC 55608) + TX, Bacillus sp. AQ177 (n.º de
registro de ATCC 55609) + TX, Bacillus subtilis sin
especificar + TX, Bacillus subtilis AQ153 (n.º de registro
de ATCC 55614) + TX, Bacillus subtilis AQ30002 (n.º de
registro de NRRL B-50421) + TX, Bacillus subtilis AQ30004
25 (n.º de registro de NRRL B- 50455) + TX, Bacillus subtilis
AQ713 (n.º de registro de NRRL B-21661) + TX, Bacillus
subtilis AQ743 (n.º de registro de NRRL B-21665) + TX,
Bacillus thuringiensis AQ52 (n.º de registro de NRRL B-
21619) + TX, Bacillus thuringiensis BD#32 (n.º de registro
30 de NRRL B-21530) + TX, Bacillus thuringiensis subspec.
kurstaki BMP 123 + TX, Beauveria bassiana + TX, D-limoneno

+ TX, granulovirus + TX, harpina + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa armigera* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa zea* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis virescens* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis punctigera* + TX, *Metarhizium* spp. + TX, *Muscodor albus* 620 (n.º de registro de NRRL 30547) + TX, *Muscodor roseus* A3-5 (n.º de registro de NRRL 30548) + TX, Productos basados en árbol de Neem + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* + TX, *Paecilomyces lilacinus* + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, 10 *Pasteuria penetrans* + TX, *Pasteuria ramosa* + TX, *Pasteuria thornei* + TX, *Pasteuria usgae* + TX, P-cimeno + TX, virus de la granulosis de *Plutella xylostella* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Plutella xylostella* + TX, virus de polihedrosis + TX, Piretro + TX, QRD 420 (una mezcla de 15 terpenoides) + TX, QRD 452 (una mezcla de terpenoides) + TX, QRD 460 (una mezcla de terpenoides) + TX, Quillaja saponaria + TX, *Rhodococcus globerulus* AQ719 (n.º de registro de NRRL B-21663) + TX, Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera frugiperda* + TX, *Streptomyces galbus* (n.º de 20 registro de NRRL 30232) + TX, *Streptomyces* sp. (n.º de registro de NRRL B-30145) + TX, Mezcla de terpenoides + TX, y *Verticillium* spp.,

un algicida seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre 25 (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, 30 simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre

según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX,
un antihelmíntico seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, cruformato (1011) + TX,
5 TX, Ciclobutrifluram + 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)
10 [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,
un avicida seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX,
15 fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX,
un bactericida seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxil-1*H*-piridin-2-tiona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) +
20 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,
25 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
30 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, estreptomicina (744) + TX, sesquisulfato de
estreptomicina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y
5 tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,
un agente biológico seleccionado entre el grupo de
sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (nombre
alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre
alternativo) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (nombre
10 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, *Afidoletes afidimyza* (nombre
15 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*
20 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*
25 *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,
30 *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 riobravus* (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 entre el grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre según la IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,

un quimioesterilizante seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre alternativo) [CCN] + TX, busulfán (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 (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (9*Z*,11*E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (9*Z*,12*E*)-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
5 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,
10 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 entre el grupo de
15 sustancias que consiste en 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
20 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,
25 un molusquicida seleccionado entre el 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)
30 + 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
5 (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 entre el grupo de sustancias que
10 consiste en 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,
15 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)
20 (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,
25 butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafos
(109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de
carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX,
cloropicrina (141) + TX, clorpirifos (145) + TX,
cloetocarb (999) + TX, Ciclobutrifluram + TX, citocininas
30 (nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX,
DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafos (1044) +

TX, diclofentión (1051) + TX, diclifos (nombre
alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina
(nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX,
benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre
5 alternativo) [CCN] + TX, etoprofos (312) + TX,
dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifos (326) + TX,
fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) +
TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX,
furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GY-81 (código
10 de desarrollo) (423) + TX, heterofos [CCN] + TX,
yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofos
(1230) + TX, isazofos (1231) + TX, ivermectina (nombre
alternativo) [CCN] + TX, kinetina (nombre alternativo)
(210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX,
15 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*
20 *verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184
(código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato
(636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] +
TX, sebufos (nombre alternativo) + TX, selamectina
(nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX,
25 terbam (nombre alternativo) + TX, terbufos (773) + TX,
tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical
Abstracts) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) +
TX, tionazina (1434) + TX, triazofos (820) + TX,
triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] +
30 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 entre el
grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio
5 [CCN] y nitrapirina (580) + TX,
un activador vegetal seleccionado entre el grupo de
sustancias que consiste en acibenzolar (6) + TX,
acibenzolar-*S*-metilo (6) + TX, probenazol (658) y
extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo)
10 (720) + TX,
un rodenticida seleccionado entre el grupo de sustancias
que consiste en 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según
la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalín-2-
ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) +
15 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,
20 cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX,
colecalfiferol (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,
25 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
30 (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, estricnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de zinc (640) + TX,

un compuesto sinérgico seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxietoxi)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 entre el grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxicloruro de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, diciticlopentadieno (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 virucida seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un protector de lesiones seleccionado entre el grupo de sustancias que consiste en óxido de mercurio (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX, una sustancia biológicamente activa seleccionada de 1,1-bis(4-cloro-fenil)-2-etoxietanol + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenilo + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida + TX, sulfona 4-clorofenil fenólica + TX, acetoprol + TX, aldoxicarb + TX, amiditió + TX, amidotioato + TX, amitón + TX, hidrogenooxalato de amitón + TX, amitraz + TX, aramita + TX, óxido arsenioso + TX, azobenceno + TX, azotoato + TX, benomilo + TX, benoxafos + TX, benzoato de bencilo + TX, bixafeno + TX, brofenvalerato + TX, bromo-ciclen + TX, bromofos + TX, bromopropilato + TX, buprofezina + TX, butocarboxim + TX, butoxicarboxim + TX, butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio + TX, camfeclor + TX, carbanolato + TX, carbofenotió + TX, cimiazol + TX, quinometionat + TX, clorbensida + TX, clordimeform + TX, clorhidrato de clordimeform + TX, clorfenetol + TX, clorfensón + TX, clorfensulfuro + TX, clorobencilato + TX, cloromebuform + TX, clorometiurón + TX, cloropropilato + TX, clortiofos + TX, cinerina I + TX, cinerina II + TX, cinerinas + TX, closantel + TX, coumafos + TX, crotamitón + TX, crotoxifos + TX, cufraneb + TX, ciantoato + TX, DCPM + TX, DDT + TX, demefiód + TX, demefiód-O + TX, demefiód-S + TX, demetón-metilo + TX, demetón-O + TX, demetón-O-metilo + TX, demetón-S + TX, demetón-S-metilo + TX, demetón-S-metilsulfón + TX, diclofluanida + TX, diclorvós + TX, diclifos + TX, dienoclor + TX, dimefox + TX, dinex + TX, dinex-diclexina + TX, dinocap-4 + TX, dinocap-6 + TX, dinocetón + TX, dino-pentón + TX, dinosulfón + TX, dinoterbón + TX,

dioxación + TX, difenilsulfona + TX, disulfiram + TX, DNOC + TX, dofenapina + TX, doramectina + TX, endotión + TX, eprinomectina + TX, etoato-metilo + TX, etrimfos + TX, fenazaflor + TX, óxido de fenbutatina + TX, fenotiocarb + TX, fenpirad + TX, fenpiroximato + TX, fenpirazamina + TX, fensón + TX, fentrifanilo + TX, flubenzimina + TX, flucicloxuron + TX, fluenetilo + TX, fluorbensida + TX, FMC 1137 + TX, formetanato + TX, clorhidrato de formetanato + TX, formparanato + TX, gamma-HCH + TX, gliodina + TX, halfenprox + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo + TX, isocarbofos + TX, jasmolina I + TX, jasmolina II + TX, jodfenfos + TX, lindano + TX, malonobeno + TX, mecarbam + TX, mefosfolano + TX, mesulfeno + TX, metacrifos + TX, bromuro de metilo + TX, metolcarb + TX, mexacarbato + TX, oxima de milbemicina + TX, mipafox + TX, monocrotofos + TX, morfotión + TX, moxidectina + TX, naled + TX, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-[(6-yodo-3-piridil)metoxil]piridazin-3-ona + TX, nifluridida + TX, nikkomicinas + TX, nitrilacarb + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de cinc 1:1 + TX, ometoato + TX, oxideprofos + TX, oxidisulfotón + TX, pp'-DDT + TX, paratión + TX, permetrina + TX, fenkaptón + TX, fosalona + TX, fosfolán + TX, fosfamidón + TX, policloroterpenis + TX, polinactinas + TX, proclonol + TX, promacilo + TX, propoxur + TX, protidación + TX, protoato + TX, piretrina I + TX, piretrina II + TX, piretrinas + TX, piridafentión + TX, pirimitato + TX, quinalfos + TX, quintiofos + TX, R-1492 + TX, fosglicina + TX, rotenona + TX, escradán + TX, sebufos + TX, selamectina + TX, sofamida + TX, SSI-121 + TX, sulfiram + TX, sulfluramida + TX, sulfotep + TX, azufre + TX, diflovidazina + TX, tau-fluvalinato + TX, TEPP + TX,

terbam + TX, tetradifón + TX, tetrasul + TX, tiafenox + TX,
tiocarboxima + TX, tiofanox + TX, tiometon + TX, tioquinox
+ TX, turingiensina + TX, triamifos + TX, triarateno + TX,
triazofos + TX, triazurón + TX, trifenofos + TX, trinactina
5 + TX, vamidotión + TX, vaniliprol + TX, betoxazina + TX,
dioctanoato de cobre + TX, sulfato de cobre + TX, cibutrina
+ TX, diclona + TX, diclorofeno + TX, endotal + TX, fentina
+ TX, cal hidratada + TX, nabam + TX, quinoclamina + TX,
quinonamida + TX, simazina + TX, acetato de trifenilestaño
10 + TX, hidróxido de trifenilestaño + TX, cruformato + TX,
piperazina + TX, tiofanato + TX, cloralosa + TX, fentiión +
TX, piridin-4-amina + TX, estricnina + TX, 1-hidroxi-1H-
piridin-2-tiona + TX, 4-(quinoxalín-2-
ilamino)bencenosulfonamida + TX, sulfato de 8-
15 hidroxiquinolína + TX, bronopol + TX, hidróxido de cobre +
TX, cresol + TX, dipiritiona + TX, dodicina + TX,
fenaminosulf + TX, formaldehído + TX, hidrargafeno + TX,
kasugamicina + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratada +
TX, bis(dimetilditiotiocarbamato) de níquel + TX, nitrapirina
20 + TX, octilínona + TX, ácido oxolínico + TX,
oxitetraciclina + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio +
TX, probenazol + TX, estreptomícina + TX, sesquisulfato de
estreptomícina + TX, tecloftalam + TX, tiomersal + TX,
Adoxophyes orana GV + TX, Agrobacterium radiobacter + TX,
25 Amblyseius spp. + TX, Anagrapta falcífera NPV + TX, Anagrus
atomus + TX, Aphelinus abdominalis + TX, Aphidius colemani
+ TX, Aphidoletes aphidimyza + TX, Autographa californica
NPV + TX, Bacillus sphaericus Neide + TX, Beauveria
brongniartii + TX, Chrysoperla carnea + TX, Cryptolaemus
30 montrouzieri + TX, Cydia pomonella GV + TX, Dacnusa
sibirica + TX, Diglyphus isaea + TX, Encarsia formosa + TX,

Eretmocerus eremicus + TX, Heterorhabditis bacteriophora y
H. megidis + TX, Hippodamia convergens + TX, Leptomastix
dactylopii + TX, Macrolophus caliginosus + TX, Mamestra
brassicae NPV + TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium
5 anisopliae var. acridum + TX, Metarhizium anisopliae var.
anisopliae + TX, Neodiprion sertifer NPV y N. lecontei NPV
+ TX, Orius spp. + TX, Paecilomyces fumosoroseus + TX,
Phytoseiulus persimilis + TX, Steinernema bibionis + TX,
Steinernema carpocapsae + TX, Steinernema feltiae + TX,
10 Steinernema glaseri + TX, Steinernema riobrave + TX,
Steinernema riobravis + TX, Steinernema scapterisci + TX,
Steinernema spp. + TX, Trichogramma spp. + TX, Typhlodromus
occidentalis + TX, Verticillium lecanii + TX, afolato + TX,
bisazir + TX, busulfano + TX, dimatif + TX, hemel + TX,
15 hempa + TX, metepa + TX, metiotepa + TX, afolato de metilo
+ TX, morzid + TX, penflurón + TX, tepa + TX, tiohempa +
TX, tiotepa + TX, tretamina + TX, uredepa + TX, acetato de
(E)-dec-5-en-1-ilo con (E)-dec-5-en-1-ol + TX, acetato de
(E)-tridec-4-en-1-ilo + TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol + TX,
20 acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo + TX, acetato de
(Z)-dodec-7-en-1-ilo + TX, (Z)-hexadec-11-enal + TX,
acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo + TX, acetato de (Z)-
hexadec-13-en-11-in-1-ilo + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona + TX,
(Z)-tetradec-7-en-1-al + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol + TX,
25 acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo + TX, acetato de
(7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,11E)-
tetradeca-9,11-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,12E)-
tetradeca-9,12-dien-1-ilo + TX, 14-metiloctadec-1-eno + TX,
4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona + TX, alfa-
30 multistriatina + TX, brevicomina + TX, codlelure + TX,
codlemona + TX, cuelure + TX, disparlure + TX, acetato de

dodec-8-en-1-ilo + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo + TX,
dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo + TX, dominicalure
+ TX, 4-metiloctanoato de etilo + TX, eugenol + TX,
frontalina + TX, grandlure + TX, grandlure I + TX,
5 grandlure II + TX, grandlure III + TX, grandlure IV + TX,
hexalure + TX, ipsdienol + TX, ipsenol + TX, japonilure +
TX, lineatina + TX, litlure + TX, looplure + TX, medlure +
TX, ácido megatomoico + TX, metileugenol + TX, muscalure +
TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo + TX, acetato de
10 octadeca-3,13-dien-1-ilo + TX, orfralure + TX, orictalure +
TX, ostramona + TX, siglure + TX, sordidina + TX, sulcatol
+ TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo + TX, trimedlure +
TX, trimedlure A + TX, trimedlure B₁ + TX, trimedlure B₂ +
TX, trimedlure C + TX, trunc-call + TX, 2-(octiltio)etanol
15 + TX, butopironoxilo + TX, butoxi(polipropilenglicol) + TX,
adipato de dibutilo + TX, ftalato de dibutilo + TX,
succinato de dibutilo + TX, dietiltoluamida + TX, carbato
de dimetilo + TX, ftalato de dimetilo + TX, etilhexanodiol
+ TX, hexamida + TX, metoquina-butilo + TX,
20 metilneodecanamida + TX, oxamato + TX, picaridina + TX, 1-
dicloro-1-nitroetano + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-
etilfenil)etano + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-
dicloropropeno + TX, 1-bromo-2-cloroetano + TX, acetato de
2,2,2-tricloro-1-(3,4-dicloro-fenil)etilo + TX,
25 metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfiniletilo +
TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo + TX,
tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo + TX, metilcarbamato
de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo + TX, 2-(4-
cloro-3,5-xililoxi)etanol + TX, dietilfosfato de 2-
30 clorovinilo + TX, 2-imidazolidona + TX, 2-isovalerilindan-
1,3-diona + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-

inil)aminofenilo + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo + TX,
3-bromo-1-cloroprop-1-eno + TX, dimetil-carbamato de 3-
metil-1-fenilpirazol-5-ilo + TX, metilcarbamato de 4-
metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo + TX, dimetilcarbamato
5 de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo + TX, acetión + TX,
acrilonitrilo + TX, aldrina + TX, alosamidina + TX,
alixicarb + TX, alfa-ecdisona + TX, fosfuro de aluminio +
TX, aminocarb + TX, anabasina + TX, atidación + TX,
azametifos + TX, endotoxinas delta de Bacillus
10 thuringiensis + TX, hexafluorosilicato de bario + TX,
polisulfuro de bario + TX, bartrina + TX, Bayer 22/190 +
TX, Bayer 22408 + TX, beta-ciflutrina + TX, beta-
cipermetrina + TX, bioetanometrina + TX, biopermetrina +
TX, bis(2-cloroetil) éter + TX, borax + TX, bromfenvinfos +
15 TX, bromo-DDT + TX, bufencarb + TX, butacarb + TX,
butatiofos + TX, butonato + TX, arseniato de calcio + TX,
cianuro de calcio + TX, disulfuro de carbono + TX,
tetracloruro de carbono + TX, clorhidrato de cartap + TX,
cevadina + TX, clorbicicleno + TX, clordano + TX,
20 clordecona + TX, cloroformo + TX, cloropicrina + TX,
clorfoxim + TX, clorprazofos + TX, cis-resmetrina + TX,
cismetrina + TX, clocitrina + TX, acetoarsenito de cobre +
TX, arseniato de cobre + TX, oleato de cobre + TX,
coumitoato + TX, criolita + TX, CS 708 + TX, cianofenfos +
25 TX, cianofos + TX, cicletrina + TX, citioato + TX, d-
tetrametrina + TX, DAEP + TX, dazomet + TX, decarbofurano +
TX, diamidafofos + TX, dicaptón + TX, diclofentiación + TX,
dicresilo + TX, diciclanilo + TX, dieldrina + TX, 5-
metilpirazol-3-il fosfato de dietilo + TX, dilor + TX,
30 dimeflutrina + TX, dimetán + TX, dimetrina + TX,
dimetilvinfos + TX, dimetilán + TX, dinoprop + TX, dinosam

+ TX, dinoseb + TX, diofenolán + TX, dioxabenzofos + TX,
diticrofos + TX, DSP + TX, ecdisterona + TX, EI 1642 + TX,
EMPC + TX, EPBP + TX, etafos + TX, etiofencarb + TX,
formiato de etilo + TX, dibromuro de etileno + TX,
5 dicloruro de etileno + TX, óxido de etileno + TX, EXD + TX,
fenclorfos + TX, fenetacarb + TX, fenitrotión + TX,
fenoxacrim + TX, fenpiritrina + TX, fensulfotión + TX,
fenti3n-etilo + TX, flucofur3n + TX, fosmetilán + TX,
fospirato + TX, fostietán + TX, furatiocarb + TX, furetrina
10 + TX, guazatina + TX, acetatos de guazatina + TX,
tetratiocarbonato de sodio + TX, halfenprox + TX, HCH + TX,
HEOD + TX, heptacloro + TX, heterofos + TX, HHDN + TX,
cianuro de hidrógeno + TX, hiquincarb + TX, IPSP + TX,
isazofos + TX, isobenzán + TX, isodrina + TX, isofenfos +
15 TX, isolano + TX, isoprotiolano + TX, isoxati3n + TX,
hormona juvenil I + TX, hormona juvenil II + TX, hormona
juvenil III + TX, keleván + TX, kinopreno + TX, arseniato
de plomo + TX, leptofos + TX, lirimfos + TX, litidati3n +
TX, metilcarbamato de m-cumenilo + TX, fosfuro de magnesio
20 + TX, mazidox + TX, mecarf3n + TX, menaz3n + TX, cloruro
mercurioso + TX, mesulfenfos + TX, metam + TX, metam-
potasio + TX, metam-sodio + TX, fluoruro de metanosulfonilo
+ TX, metocrotofos + TX, metopreno + TX, metotrina + TX,
metoxiclor + TX, isotiocianato de metilo + TX,
25 metilcloroformo + TX, cloruro de metileno + TX,
metoxadiazona + TX, mirex + TX, naftalofos + TX, naftaleno
+ TX, NC-170 + TX, nicotina + TX, sulfato de nicotina + TX,
nitiazina + TX, nornicotina + TX, etilfosfonotioato de O-5-
dicloro-4-yodofenil-O-etilo + TX, fosforotioato de O,O-
30 dietil O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ilo + TX, fosforotioato
de O,O-dietil O-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo + TX,

ditiopirofosfato de O,O,O',O'-tetrapropilo + TX, ácido
oleico + TX, para-diclorobenceno + TX, paratióón-metilo +
TX, pentaclorofenol + TX, laurato de pentaclorofenilo + TX,
PH 60-38 + TX, fenkaptón + TX, fosniclor + TX, fosfina +
5 TX, foxim-metilo + TX, pirimetafos + TX, isómeros de
policlorodidiciclopentadieno + TX, arsenito de potasio + TX,
tiocianato de potasio + TX, precoceno I + TX, precoceno II
+ TX, precoceno III + TX, primidofos + TX, proflutrina +
TX, promecarb + TX, protiofos + TX, pirazofos + TX,
10 piresmetrina + TX, cuassia + TX, quinalfos-metilo + TX,
quinotióón + TX, rafoxanida + TX, resmetrina + TX, rotenona
+ TX, kadetrina + TX, riania + TX, rianodina + TX,
sabadilla) + TX, escradán + TX, sebufos + TX, SI-0009 + TX,
tiapronilo + TX, arsenito de sodio + TX, cianuro de sodio +
15 TX, fluoruro de sodio + TX, hexafluorosilicato de sodio +
TX, pentaclorofenóóxido de sodio + TX, selenato de sodio +
TX, tiocianato de sodio + TX, sulcofurón + TX, sulcofurón-
sodio + TX, fluoruro de sulfurilo + TX, sulprofos + TX,
aceites de alquitrán + TX, tazimcarb + TX, TDE + TX,
20 tebupirimfos + TX, temefos + TX, teraletrina + TX,
tetracloroetano + TX, ticrofos + TX, tiociclam + TX,
hidrogenooxalato de tiociclam + TX, tionazina + TX,
tiosultap + TX, tiosultap-sodio + TX, tralometrina + TX,
transpermetrina + TX, triazamato + TX, triclormetafos-3 +
25 TX, tricloronato + TX, trimetacarb + TX, tolprocarb + TX,
triclopiricarb + TX, tripreno + TX, veratrídina + TX,
veratrina + TX, XMC + TX, zetametrina + TX, fosfuro de cinc
+ TX, zolaprofos + TX, y meperflutrina + TX,
tetrametilflutrina + TX, óxido de bis(tributilestaño) + TX,
30 bromoacetamida + TX, fosfato férrico + TX, niclosamida-
olamina + TX, óxido de tributilestaño + TX, pirimorf + TX,

trifenmorf + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano + TX, 1,3-
dicloropropeno + TX, 1,1-dióxido de 3,4-
diclorotetrahidrotiofeno + TX, 3-(4-clorofenil)-5-
metilrodanina + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-
5 tiadiazinan-3-ilacético + TX, 6-isopentenilaminopurina +
TX, 2-fluoro-N-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-amina + TX,
benclotiaz + TX, citocininas + TX, DCIP + TX, furfural +
TX, isamidofos + TX, kinetina + TX, composición de
Myrothecium verrucaria + TX, tetraclorotiofeno + TX,
10 xilenoles + TX, zeatina + TX, etilxantato de potasio + TX,
acibenzolar + TX, acibenzolar-S-metilo + TX, extracto de
Reynoutria sachalinensis + TX, alfa-clorohidrina + TX, antu
+ TX, carbonato de bario + TX, bistiosemi + TX, brodifacoum
+ TX, bromadiolona + TX, brometalina + TX, clorofacinona +
15 TX, colecalciferol + TX, coumaclor + TX, coumafurilo + TX,
coumatetralilo + TX, crimidina + TX, difenacoum + TX,
difetialona + TX, difacinona + TX, ergocalciferol + TX,
flocoumafeno + TX, fluoroacetamida + TX, flupropadina + TX,
clorhidrato de flupropadina + TX, norbormida + TX,
20 fosacetim + TX, fósforo + TX, pindona + TX, pirinurón + TX,
escilirrosida + TX, fluoroacetato de sodio + TX, sulfato de
talio + TX, warfarina + TX, piperonilato de 2-(2-
butoxietoxi)etilo + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-
hexilciclohex-2-enona + TX, farnesol con nerolidol + TX,
25 verbutina + TX, MGK 264 + TX, butóxido de piperonilo + TX,
piprotal + TX, isómero de propilo + TX, S421 + TX, sesamex
+ TX, sesasmolina + TX, sulfóxido + TX, antraquinona + TX,
naftenato de cobre + TX, oxicloruro de cobre + TX,
diciclopentadieno + TX, tiram + TX, naftenato de cinc + TX,
30 ziram + TX, imanina + TX, ribavirina + TX, óxido mercúrico
+ TX, tiofanato-metilo + TX, azaconazol + TX, bitertanol +

TX, bromuconazol + TX, ciproconazol + TX, difenoconazol +
TX, diniconazol -+ TX, epoxiconazol + TX, fenbuconazol +
TX, fluquinconazol + TX, flusilazol + TX, flutriafol + TX,
furametpir + TX, hexaconazol + TX, imazalilo + TX,
5 imiben-conazol + TX, ipconazol + TX, metconazol + TX,
miclobutanilo + TX, paclobutrazol + TX, pefurazoato + TX,
penconazol + TX, protioconazol + TX, pirifenox + TX,
procloraz + TX, propiconazol + TX, pirisoxazol + TX,
simeconazol + TX, tebuconazol + TX, tetraconazol + TX,
10 triadimefón + TX, triadimenol + TX, triflumizol + TX,
triticonazol + TX, ancimidol + TX, fenarimol + TX, nuarimol
+ TX, bupirimato + TX, dimetirimol + TX, etirimol + TX,
dodemorf + TX, fenpropidina + TX, fenpropimorf + TX,
espiroxamina + TX, tridemorf + TX, ciprodinilo + TX,
15 mepanipirim + TX, pirimetanilo + TX, fenciclonilo + TX,
fludioxonilo + TX, benalaxilo + TX, furalaxilo + TX,
-metalaxil -+ TX, Rmetalaxil + TX, ofurace + TX, oxadixilo
+ TX, carbendazim + TX, debacarb + TX, fuberidazol -+ TX,
tiabendazol + TX, clozolinato + TX, diclozolina + TX,
20 miclozolina + TX, procimidona + TX, vinclozolina + TX,
boscalida + TX, carboxina + TX, fenfuram + TX, flutolanilo
+ TX, mepronilo + TX, oxicarboxina + TX, pentiopirad + TX,
tifluzamida + TX, dodina + TX, iminoctadina + TX,
azoxistrobina + TX, dimoxistrobina + TX, enestroburina +
25 TX, fenaministrobina + TX, flufenoxistrobina + TX,
fluoxastrobina + TX, kresoxim-metilo + TX, metoministrobina
+ TX, trifloxistrobina + TX, orisastrobina + TX,
picoxistrobina + TX, piraclostrobina + TX, pirametostrobina
+ TX, piraoxistrobina + TX, ferbam + TX, mancozeb + TX,
30 maneb + TX, metiram + TX, propineb + TX, zineb + TX,
captafol + TX, captán + TX, fluoroimida + TX, folpet + TX,

tolilfluanida + TX, caldo bordelés + TX, óxido de cobre + TX, mancobre + TX, oxina-cobre + TX, nitrotal-isopropilo + TX, edifenfos + TX, iprobenfos + TX, fosdifeno + TX, tolclofos-metilo + TX, anilazina + TX, bentiavalicarb + TX, 5 blasticidina-S + TX, cloroneb -+ TX, clorotalonilo + TX, ciflufenamida + TX, cimoxanilo + TX, ciclobutrifluram + TX, diclocimet + TX, diclomezina -+ TX, dicloran + TX, dietofencarb + TX, dimetomorf -+ TX, flumorf + TX, ditianona + TX, etaboxam + TX, etridiazol + TX, famoxadona 10 + TX, fenamidona + TX, fenoxanilo + TX, ferimzona + TX, fluazinam + TX, fluopicolida + TX, flusulfamida + TX, fluxapiroxad + TX, fenhexamida + TX, fosetil-aluminio -+ TX, himexazol + TX, iprovalicarb + TX, ciazofamida + TX, metasulfocarb + TX, metrafenona + TX, pencicurón + TX, 15 ftalida + TX, poluoxinas + TX, propamocarb + TX, piribencarb + TX, proquinazida + TX, piroquilón + TX, piriofenona + TX, quinoxifeno + TX, quintoceno + TX, tiadinilo + TX, triazóxido + TX, triciclazol + TX, triforina + TX, validamicina + TX, valifenalato + TX, 20 zoxamida + TX, mandipropamida + TX, flubeneteram + TX, isopirazam + TX, sedaxano + TX, benzovindiflupir + TX, pidiflumetofeno + TX, (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico + TX, isoflucipram + TX, isotianilo + TX, 25 dipimetitrona + TX, 6-etil-5,7-dioxopirrolo[4,5][1,4]ditiino[1,2-*c*]isotiazol-3-carbonitrilo + TX, 2-(difluorometil)-*N*-[3-etil-1,1-dimetilindan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenilpiridazino-3-carbonitrilo + 30 TX, (R)-3-(difluorometil)-1-metil-*N*-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-*N*-

(2-cloro-6-fluorofenil)-2,5-dimetilpirazol-3-amina + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina + TX, fluindapir + TX, coumetoxistrobina (jiaxiangjunzhi) + TX, lvbenmixianan + TX, diclobentiazox + TX, mandestrobina + TX, 3-(4,4-difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisquinolin-1-il)quinolona + TX, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol + TX, oxatiapiprolina + TX, N-[6-[[[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de terc-butilo + TX, piraziflumida + TX, inpirfluxam + TX, trolprocarb + TX, mefentrifluconazol + TX, ipfentrifluconazol + TX, 2-(difluorometil)-N-[(3R)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, N'-(2,5-dimetil-4-fenoxifenil)-N-etil-N-metilformamidina + TX, N'-[4-(4,5-diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetil-fenil]-N-etil-N-metilformamidina + TX, metanosulfonato de [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]tiazol-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-3-clorofenilo] + TX, N-[6-[[[(Z)-[(1-metiltetrazol-5-il)-fenil-metilen]amino]oximetil]-2-piridil]carbamato de but-3-inilo + TX, N-[[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metilfenil]metil]carbamato de metilo + TX, 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX, piridaclometilo + TX, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 1-[2-[[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oximetil]-3-metilfenil]-4-metiltetrazol-5-ona + TX, 1-metil-4-[3-metil-2-[[2-metil-4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)fenoxi]metil]fenil]tetrazol-5-ona + TX, aminopirifeno + TX, ametoctradina + TX, amisulbrom + TX, penflufeno + TX, (Z,2E)-5-[1-(4-

clorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-*N*,3-dimetilpent-
3-enamida + TX, florilpicoxamid + TX, fenpicoxamid + TX,
tebufloquina + TX, ipflufenoquina + TX, quinofumelina + TX,
isofetamida + TX, *N*-[2-[2,4-diclorofenoxi]fenil]-3-
5 (difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida + TX, *N*-[2-[2-
cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-
metilpirazol-4-carboxamida + TX, benzotrostobina + TX,
fenamacrilo + TX, sal de cinc de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-
tiol (2:1) + TX, fluopiram + TX, flutianilo + TX,
10 fluopimomida + TX, pirapropoia + TX, picarbutrazox + TX,
2-(difluorometil)-*N*-(3-etil-1,1-dimetilindan-4-il)piridin-
3-carboxamida + TX, 2- (difluorometil) - *N*- ((3*R*) - 1, 1,
3- trimetilindan- 4- il) piridin- 3- carboxamida + TX, 4-
[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-
15 triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX,
metiltetraprol + TX, 2- (difluorometil) - *N*- ((3*R*) - 1, 1,
3- trimetilindan- 4- il) piridin- 3- carboxamida + TX, α-
(1, 1- dimetiletil) - α- [4'- (trifluorometoxi) [1, 1'-
bifenil] - 4- il] -5- pirimidinametanol + TX,
20 fluoxapiprolina + TX, enoxastrobina + TX, 4-[[6-[2-(2,4-
difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-
il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-
difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-sulfanil-1,2,4-
triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-
25 [[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-
tioxo-4*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-
piridil]oxi]benzonitrilo + TX, trinexapac + TX,
coumoxistrobina + TX, zhongshengmicina + TX, tiodiazolcobre
+ TX, tiazol cinc + TX, amectotractina + TX, iprodiona +
30 TX; *N*'-[5-bromo-2-metil-6-[(1*S*)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-
piridil]-*N*-etil-*N*-metil-formamidina + TX, *N*'-[5-bromo-2-

metil-6-[(1R)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2015/155075); N'-[5-bromo-2-metil-6-(2-propoxipropoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento IPCOM000249876D); N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-fenil-etil)fenil]-N-metil-formamidina+ TX, N'-[4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-2-metil-fenil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/228896); N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil)oxetan-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX, N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil)tetrahidrofurano-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO2019/110427); N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butyl]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, 8-fluoro-N-[1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butyl]quinolin-3-carboxamida + TX, N-(1-bencil-1,3-dimetil-butyl)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butyl]-8-

fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butyl]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-(1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX (estos compuestos pueden prepararse a
5 partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380); 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX,
10 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 1-(6-cloro-7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos
15 descritos en el documento WO2017/025510); 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(4,5-dimetilbencimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbencimidazol-1-il)isoquinolina + TX,
20 4,4-difluoro-1-(5-fluoro-4-metilbencimidazol-1-il)-3,3-dimetilisoquinolina + TX, 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-isoquinolil)-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]bencimidazol + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el
25 documento WO2016/156085); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida + TX, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX,
30 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-

(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea +
TX, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-
3-il]fenil]metil]urea + TX, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-
(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea +
5 TX, N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
il]fenil]metil]propanamida + TX, 4,4-dimetil-2-[[4-[5-
(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 5,5-dimetil-2-[[4-
[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-
10 il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 1-[[4-[5-
(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-
4-carboxilato de etilo + TX, N,N-dimetil-1-[[4-[5-
(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-
triazol-3-amina + TX. Los compuestos en este párrafo pueden
15 prepararse a partir de los métodos descritos en los
documentos WO 2017/055473, WO 2017/055469, WO 2017/093348 y
WO 2017/118689; 2-[6-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-
piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este
compuesto puede prepararse a partir de los métodos
20 descritos en el documento WO 2017/029179); 2-[6-(4-
bromofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-
triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este compuesto puede
prepararse a partir de los métodos descritos en el
documento WO 2017/029179); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(2-
25 fluoroffenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX
(este compuesto puede prepararse a partir de los métodos
descritos en el documento WO 2016/156290); 3-[2-(1-
clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-
propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX (este compuesto puede
30 prepararse a partir de los métodos descritos en el
documento WO 2016/156290); 2-amino-6-metil-piridín-3-

carboxilato de (4-fenoxifenil)metilo + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/006945); 2,6-Dimetil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrolo-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona
5 + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2011/138281); N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenocarbotioamida + TX; N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX;
10 (Z,2E)-5-[1-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/153707); N'-(2-cloro-5-metil-4-fenoxifenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX; N'-[2-cloro-4-(2-
15 fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/202742); 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/095675); (5-metil-2-piridil)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX, (3-metilisoxazol-5-il)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/220485); 2-oxo-N-propil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX (este compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/065414); 1-[[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX (este

compuesto puede prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/158365); 2,2-difluoro-N-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX, N-[(E)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[(Z)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[N-metoxi-C-metil-carbonimidoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/202428);

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
5 *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, cepa AQ175 de *Bacillus* spp. + TX, cepa AQ177 de *Bacillus* spp. + TX, cepa
10 AQ178 de *Bacillus* spp. + 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
15 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®
20 + 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®)
25 + 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*
30 (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 tenius* + 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/
Carpovirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) +
TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX,
Drechslera hawaiiensis + TX, *Enterobacter cloacae* + TX,
5 *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*
10 *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* +
15 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*
20 (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*
25 *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*
30 (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX,
Microsphaeropsis ochracea + TX, *Muscodor albus* 620

(Muscudor®) + TX, cepa A3-5 de *Muscudor roseus* + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, cepa AARC-0255 de *Myrothecium verrucaria* (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, cepa D97 de *Ophiostoma piliferum* (Silvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces lilacinus* (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*
5 *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,
10 *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*
15 *littoralis* nucleopolyhedrovirus (Littovir®) + TX,
Sporobolomyces roseus + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* +
TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX, *Streptomyces*
albaduncus + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces*
galbus + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces*
20 *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*
25 *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*
30 *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)
5 (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,
10 *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*;

extractos de plantas que incluyen: aceite de pino
20 (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*
25 (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, Glicinbetaína (Greenstim®) + TX, ajo + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, aceite de
30 nim + TX, *Nepeta cataria* (aceite de hierba gatera) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano

(MossBuster®) + TX, aceite de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, piretro + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto de plantas rutáceas (Soleo®) + TX, 5 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 10 400®) + TX, mezcla de clavo, hierbabuena, aceite de ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®); feromonas incluyendo: feromona de gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, 15 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 20 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) 25 (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- 30 Mate® + TX, senecioato de lavandulilo;

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* (Ambliline® + 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, *Anagrus loecki* + TX, *Anagrus pseudococci* (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* (Staphiline®) + 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 phillocnistoides* + 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*
5 *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,
10 *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, *Eretmoceris eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae*
15 + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmoceris californicus* + TX, *Eretmoceris eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmoceris hayati* + TX, *Eretmoceris mundus* (Bemipar® + TX,
20 *Eretline m*®) + TX, *Eretmoceris 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,
25 *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,
30 *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*
5 *floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX,
Leptomastidea abnormis + TX, *Leptomastix dactilopii*
(Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus*
lophanthae + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar*
(Natufly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus*
10 *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*
15 *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® +
20 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*
25 (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) +
30 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,
5 *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,
10 *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*
15 *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 +
20 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*®) +
25 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 *MeP hail* (*Trapline f*®) + TX,
Microctonus hyperodae + TX, *Mycoleptodiscus terrestris*
30 (*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, solución de silicato de potasio (Sil-Matrix®) + TX, yoduro de potasio + tiocianato de potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, veneno de araña + TX,
5 *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, trampas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapline y + b®) + TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, por ejemplo [3878-19-1], se refieren al número de
10 registro del Chemical Abstracts. Los otros componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. Cuando los principios activos están incluidos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; Consejo
15 Británico de Protección de los Cultivos], se describen en este con el número de entrada facilitado entre paréntesis anteriormente en el presente documento para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de entrada (1). Cuando se añade
20 "[CCN]" anteriormente en el presente documento 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, Copyright © 1995-2004]; por
25 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 el presente documento mediante
30 el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" u otro "nombre común" relevante en casos individuales.

Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación empleada en su lugar se indica entre paréntesis para el compuesto particular; en este caso, se emplea el nombre según la IUPAC, el nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre del compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se emplea ninguna de estas denominaciones ni ningún "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "N.º de Reg. CAS" se refiere al número de registro del Chemical Abstracts.

La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula (I) seleccionados a partir de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27 y con los principios activos descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado a partir de las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27 y un principio activo como los descritos anteriormente preferentemente con una proporción de mezcla comprendida entre 100:1 y 1:6000, especialmente entre 50:1 a 1:50, más especialmente con una proporción comprendida entre 20:1 y 1:20, aún más especialmente entre 10:1 y 1:10, muy especialmente entre 5:1 y 1:5, con especial preferencia por una proporción comprendida entre 2:1 y 1:2, y siendo igualmente preferida una proporción comprendida entre 4:1 y 2:1, sobre todo una proporción 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 relaciones de mezcla son en peso.

Las mezclas descritas anteriormente se pueden emplear en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla tal como se ha descrito anteriormente a las plagas o a su entorno, con la
5 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 los compuestos definidos en las Tablas A-1
10 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27, 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
15 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
20 aplicación de los compuestos de fórmula I y los principios activos como se describen anteriormente no es esencial para la puesta en práctica de la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos tales
25 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
30 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 forma conocida en sí misma, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el auxiliar (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 componente activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferentemente de 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).
5 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
10 semillas antes de sembrarlas. De manera alternativa, el compuesto también puede aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), ya sea 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
20 otros objetos de la invención. Las tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y la plaga/hongos que se van a controlar y generalmente se encuentran entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferentemente entre 5 y 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como entre 10 y 100
25 gramos por 100 kg de semillas.

30

El término semilla abarca semillas y propágulos vegetales de todo tipo, incluidos, sin carácter limitante, semillas propiamente dichas, trozos de semillas, brotes nuevos, mies, bulbos, frutos, tubérculos, granos, rizomas, esquejes, brotes cortados y similares, y en una realización preferida se refiere a semillas propiamente dichas.

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 la semilla 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 pone a disposición un material de propagación de plantas adherido al mismo con un compuesto de fórmula I. Además, se pone a disposición por la presente una composición que comprende un material de propagación de plantas 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 fórmula I para el tratamiento de las semillas puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos, tales como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.

En cada uno de los aspectos y realizaciones de la invención, la expresión "constituido esencialmente" y sus inflexiones son una realización preferida de la expresión "que comprende" y sus inflexiones y la expresión
5 "constituido por" y sus inflexiones son una realización preferida de la expresión "constituido esencialmente por" y sus inflexiones.

La divulgación en la presente solicitud proporciona todas y cada una de las combinaciones de
10 realizaciones divulgadas en el presente documento.

Debe observarse que la divulgación en el presente documento con respecto a un compuesto de fórmula I se aplica igualmente con respecto a un compuesto de cada una de las fórmulas I*, I'a, I-A, I'-A y las Tablas A-1 a A-27, B-1 a
15 B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27. Además. El enantiómero preferido de fórmula I'a o I'A se aplica también a los compuestos de las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27 y la Tabla P: También, se pone a disposición en el presente documento una
20 sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero y/o N-óxido agroquímicamente aceptable de las fórmulas I*, I'a, I-A, I'-A, y las Tablas A-1 a A-27, B-1 a B-27, C-1 a C-27, D-1 a D-27 y E-1 a E-27 y la Tabla P.

Los compuestos de la invención se pueden distinguir de
25 otros compuestos similares en virtud de una mayor eficacia con tasas de aplicación bajas y/o un control de plagas diferente, que puede verificar el experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales, utilizando concentraciones más bajas, si es necesario, por ejemplo, 10
30 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm o 0.2 ppm; o tasas de aplicación más bajas, tales como 300, 200 o 100 mg de PA por m². La

mayor eficacia puede observarse mediante un aumento del perfil de seguridad (contra organismos no diana por encima y por debajo del suelo (tales como peces, aves y abejas), propiedades fisicoquímicas mejoradas o biodegradabilidad aumentada).

Ejemplos biológicos:

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Determinados compuestos de la invención se pueden distinguir de otros compuestos conocidos en virtud de una mayor eficacia a tasas de aplicación bajas, que el experto en la técnica puede verificar utilizando los procedimientos experimentales esbozados en los ejemplos, utilizando tasas de aplicación más bajas si es necesario, por ejemplo, 50 ppm, 24 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 colocados sobre una capa de agar en placas de microtitulación de 24 pocillos pulverizándolos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones 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 de las muestras en comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos proporcionaron 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, P4, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P13, P15, P19, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P28, P29, P30, P33, P34, P35, P37

Ejemplo B2: *Euschistus heros* (chinche hedionda marrón neotropical)

Se pulverizaron soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO sobre
5 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 de las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación.

10 Los siguientes compuestos proporcionaron 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:

P1, P3, P5, P24, P28, P33, P35, P37.

15 Ejemplo B3: *Bemisia tabaci* (mosca blanca del algodón):
Actividad de contacto/alimentación

Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con
20 soluciones de ensayos acuosas preparadas a partir de soluciones de partida de 10,000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con moscas blancas adultas. Las muestras se inspeccionaron para determinar la mortalidad 6 días después de la incubación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una
25 mortalidad de al menos un 80 % con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P35

Ejemplo B4: *Chilo suppressalis* (Barrenador del arroz rayado)

30 Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba

preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO con 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 mortalidad, efecto anti-nutrición e inhibición del crecimiento es superior a la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos el 80 % de control en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-nutrición o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P37, P38.

Ejemplo B5: *Plutella xylostella* (Polilla del repollo)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO con 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 de las muestras en comparación con muestras no tratadas 8 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos proporcionaron 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:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38.

5 Ejemplo B6: *Myzus persicae* (áfido verde del duraznero):
Actividad intrínseca

Se prepararon los compuestos de ensayo a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO mediante pipeteado en placas de microtitulación de 24 pocillos y se mezclaron
10 con solución de sacarosa. 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
15 plantilla de plástico y después 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:

20 P3, P22, P23, P26, P27, P28, P35

Ejemplo B7: *Spodoptera littoralis* (Oruga de la hoja del algodón egipcio)

Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con
25 soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones 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
30 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 categorías de mortalidad, efecto anti-nutrición e inhibición del crecimiento es superior a la muestra no tratada.

5 Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos el 80 % de control en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-nutrición o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13,
10 P15, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27,
P28, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37, P38.

Ejemplo B8: *Spodoptera littoralis* (Oruga de la hoja del algodón egipcio)

Se aplicaron los compuestos de prueba con una pipeta a
15 partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO en placas de 24 pocillos y se mezclaron con agar. Se colocaron semillas de lechuga en 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
20 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
25 se cerró con este. 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 dieron un efecto de al menos el
30 80 % de control en al menos una de las tres categorías

(mortalidad, anti-nutrición o inhibición del crecimiento) a una tasa de prueba de 12.5 ppm:

P22, P23, P24, P34, P35, P37

Ejemplo B9: *Myzus persicae* (áfido verde del duraznero)

5 Se prepararon compuestos de prueba con un robot de manipulación de líquidos a partir de soluciones madre 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
10 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 después se puso al revés.
15 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:

20 P22, P23, P26, P28

Ejemplo B10: *Plutella xylostella* (polilla de las coles)

Se trataron placas de microtitulación de 96 pocillos que contenían una dieta artificial con disoluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10,000
25 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
30 después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de mortalidad de al menos el 80 % a una tasa de aplicación de 500 ppm:

P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P30, P31, P34

5 Ejemplo B11: *Tetranychus urticae* (Arañuela de las dos manchas): Actividad de contacto/alimentación

Se pulverizaron discos foliares de porotos en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en 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.

15 Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80 % con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P16

20 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.