

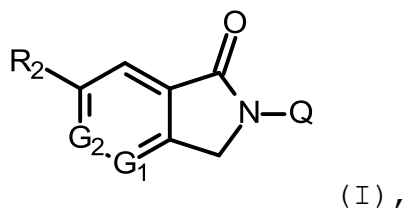
Derivados heterocíclicos activos como plaguicidas con
sustituyentes que contienen azufre

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

En la bibliografía se han descrito derivados de ftalimida y dihidropirrolona benzanillados heterocíclicos con sustituyentes que contienen azufre, por ejemplo, en J. Org. Chem. 2003, 62, 8240 y Bull. Chem Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 151. Sin embargo, no se ha descrito que ningún compuesto mencionado en estas referencias ejerza un efecto plaguicida. Se han descrito derivados heterocíclicos activos como plaguicidas con sustituyentes que contienen azufre, por ejemplo, en los documentos WO 2012/012086848, WO 2013/018928 y WO 2020/171077.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que determinados derivados activos como plaguicidas novedosos con sustituyentes que contienen azufre tienen propiedades favorables como pesticidas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



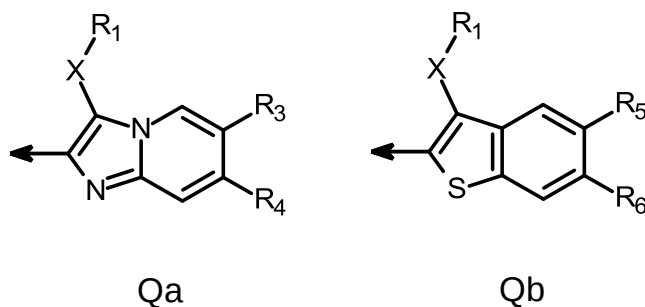
en donde

G₁ y G₂ son, independientemente entre sí, CH o N;

-2-

R_2 es haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilsulfanilo C_1-C_4 , haloalquilsulfinilo C_1-C_4 , haloalquilsulfonilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_6 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_4 ;

Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en la fórmula Qa y Qb



en donde la flecha indica el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico;

y en donde,

X es S, SO o SO_2 ;

R_1 es alquilo C_1-C_4 o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_4 ;

R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 monosustituido por ciano, cianoalquilo C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , cianocicloalquil C_3-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , ciano, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-N(R_7)_2$ o $-N(R_7)C(=O)R_8$; y

R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .

La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición de 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 sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o tales como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como alcano C₁-C₄ o ácidos arilsulfónicos que están sin sustituir 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 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 amoniaco o una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o trialquilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

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

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 "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.

Cuando se indique que los sustituyentes están sustituidos adicionalmente por sí mismos, esto significa que pueden portar uno o más sustituyentes idénticos o diferentes, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes. Normalmente, no están presentes más de tres sustituyentes opcionales de este tipo a la vez. Preferentemente, no más de dos de estos sustituyentes están presentes a la vez (es decir, el grupo está sustituido con uno o dos de los sustituyentes indicados). Cuando el grupo sustituyente adicional es un grupo grande, tal como cicloalquilo o fenilo, se prefiere más que esté presente solo uno de estos sustituyentes opcionales. Cuando se indique que un grupo está sustituido, por ejemplo, alquilo, esto incluye aquellos grupos que formen parte de otros grupos, por ejemplo, el alquilo en alquiltio.

El término "alquilo C₁-C_n", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, unido a través de cualquiera de los átomos de carbono que tienen 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-

-5-

dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo.

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

30

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

El término "alcoxi C₁-C_n", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), que está
5 unido a través de un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi.
10

El término "haloalcoxi C₁-C_n", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alcoxi C₁-C_n como se ha mencionado anteriormente que está parcial o totalmente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, es
15 decir, por ejemplo, uno cualquiera de clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi,
20 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi,
25 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi o 4-bromobutoxi.

El término "haloalquilsulfanilo C₁-C_n", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquiltio

30

-7-

C₁-C_n como se ha mencionado anteriormente, que está parcial o totalmente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorodifluorometiltio, bromodifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2-cloroetiltio, 2-bromoetiltio, 2-yodoetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2-cloropropiltio, 3-cloropropiltio, 2-bromopropiltio, 3-bromopropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio, 2,3-dicloropropiltio, 3,3,3-trifluoropropiltio, 3,3,3-tricloropropiltio, 2,2,3,3,3-pentafluoropropiltio, heptafluoropropiltio, 1-(fluorometil)-2-fluoroetiltio, 1-(clorometil)-2-cloroetiltio, 1-(bromometil)-2-bromoetiltio, 4-fluorobutiltio, 4-clorobutiltio o 4-bromobutiltio.

Los términos "haloalquil C₁-C_n-sulfinilo" y "haloalquil C₁-C_n-sulfonilo" se refieren a los grupos anteriores, pero con el azufre en el estado de oxidación 1 o 2, respectivamente.

El término "cianoalquilo C₁-C_n", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), que está sustituido con un grupo ciano, por ejemplo, cianometileno, cianoetileno, 1,1-dimetilcianometilo, cianometilo, cianoetilo, cianoisopropilo y 1-dimetilcianometilo.

El término "cianoalcoxi C_1-C_n " se refiere a los grupos anteriores, pero cuando está unido mediante un átomo de oxígeno.

El sufijo "-alquilo C_1-C_n " después de términos tales como "cicloalquilo C_3-C_n ", en donde n es un número entero de 1-6, como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo saturados, de cadena lineal o ramificados, que están sustituidos con cicloalquilo C_3-C_n . Un ejemplo de cicloalquil C_3-C_n -alquilo C_1-C_n es, por ejemplo, ciclopropilmetilo.

El término "cicloalquilo C_3-C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos cicloalquilo de 3-6 miembros, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

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

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

La realización 1 proporciona compuestos de fórmula I o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agronómicamente aceptable de los mismos, como se ha definido anteriormente.

La realización 2 proporciona compuestos o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agronómicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde Q es Q_a y que tiene valores preferidos de R_2 , G_1 , G_2 , X, R_1 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 como se expone a continuación.

La realización 3 proporciona compuestos o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agronómicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1 en donde Q es Qb y que tiene valores preferidos de R₂, G₁, G₂, X, R₁, R₅, R₆, R₇ y R₈ como se expone a continuación.

Con respecto a las realizaciones 1 - 3, los valores preferidos de R₂, G₁, G₂, X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, en cualquier combinación de los mismos, como se expone a continuación:

Preferentemente, R₂ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₂, haloalquilsulfinilo C₁-C₂, haloalquilsulfonilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₂.

Más preferentemente, R₂ es fluoroalquilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfanilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfinilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfonilo C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂ o fluoroalquilsulfoniloxi C₁-C₂.

Incluso más preferentemente, R₂ es -CF₃, -CF₂CF₃, -SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ u -OSO₂CF₃.

Lo más preferentemente, R₂ es -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ o -SO₂CF₃.

Preferentemente, G₁ es N y G₂ es CH o G₁ es CH y G₂ es N.

También se prefiere cuando tanto G₁ como G₂ son N.

También se prefiere cuando tanto G₁ como G₂ son CH.

Lo más preferentemente, G₁ es N y G₂ es CH.

Preferentemente, X es S o SO₂.

Lo más preferentemente, X es SO₂.

Preferentemente, R₁ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropilalquilo C₁-C₄.

-10-

Más preferentemente, R_1 es etilo o ciclopropilmetilo.

Lo más preferentemente, R_1 es etilo.

Preferentemente, R_3 y R_4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 ,
5 cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 monosustituido por ciano, cianoalquilo C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_6 o $-N(R_7)C(=O)R_8$.

Más preferentemente, R_3 y R_4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo,
10 difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Incluso más preferentemente, R_3 y R_4 son,
15 independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$.

Lo más preferentemente, R_4 es hidrógeno y R_3 es
20 hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o
25

R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.
30

Mucho más preferentemente, R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; o

R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

También se prefiere cuando uno de R_3 o R_4 es hidrógeno y el otro de R_3 o R_4 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Preferentemente, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈.

Más preferentemente, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

Incluso más preferentemente, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo,

-12-

cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

Lo más preferentemente, R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; o

R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Mucho más preferentemente, R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; o

R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

También se prefiere cuando uno de R_5 o R_6 es hidrógeno y el otro de R_5 o R_6 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-

-13-

etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH_3 .

Preferentemente, R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo $C_1\text{-}C_4$.

5 Más preferentemente, R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o metilo.

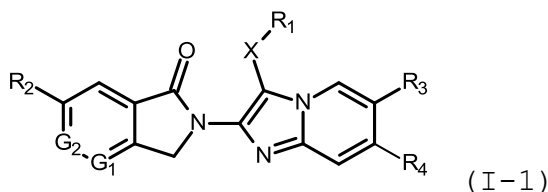
Lo más preferentemente, R_7 es hidrógeno o metilo, y R_8 es metilo.

10 Mucho más preferentemente, R_7 es hidrógeno, y R_8 es metilo.

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

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-1

15



20 en donde R_2 , G_1 , G_2 , X , R_1 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I anterior.

25 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-1, R_1 es alquilo $C_1\text{-}C_4$ o ciclopropil-alquilo $C_1\text{-}C_4$; R_2 es haloalquilo $C_1\text{-}C_2$, haloalquilsulfanilo $C_1\text{-}C_2$, haloalquilsulfinilo $C_1\text{-}C_2$, haloalquilsulfonilo $C_1\text{-}C$,
 30 haloalcoxi $C_1\text{-}C_2$ o haloalquilsulfoniloxi $C_1\text{-}C_2$; R_3 y R_4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo $C_1\text{-}C_4$, haloalquilo $C_1\text{-}C_6$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6$ monosustituido por ciano, cianoalquilo $C_1\text{-}C_6$, cianoalcoxi $C_1\text{-}C_6$, ciano, alcoxi $C_1\text{-}C_4$, haloalcoxi $C_1\text{-}C_6$ o $\text{-N(R}_7\text{)C(=O)R}_8$; y R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo $C_1\text{-}C_4$.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-1, R₁ es etilo o ciclopropilmetilo; X es S o SO₂; R₂ es fluoroalquilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfanilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfinilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfonilo C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂ o fluoroalquilsulfoniloxi C₁-C₂; y R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-1, R₁ es etilo; X es SO₂; R₂ es -CF₃, -CF₂CF₃, -SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ u -OSO₂CF₃.; y R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃. También se prefiere cuando uno de R₃ o R₄ es hidrógeno y el otro de R₃ o R₄ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-1, R₁ es etilo; X es SO₂; R₂ es -CF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, u -OCF₃; y R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1a) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde R_2 es $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ o $-SO_2CF_3$, preferentemente R_2 es $-CF_3$; X es S o SO_2 ; preferentemente, X es SO_2 ; y R_1 es etilo o ciclopropilmetilo; preferentemente R_1 es etilo.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1b) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1b-1) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-

-16-

trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH_3 ; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH_3 .

Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1c) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde G_1 es N y G_2 es CH.

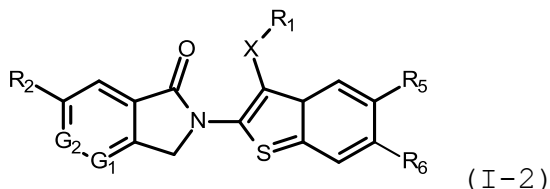
Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1d) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde G_1 es CH y G_2 es N.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1e) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde tanto G_1 como G_2 son N.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-1f) que son compuestos de fórmula (I-1) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-1), en donde tanto G_1 como G_2 son CH.

La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-1.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-2



en donde R_2 , G_1 , G_2 , X , R_1 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I anterior.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-2, R_1 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropil-alquilo C_1-C_4 ; R_2 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilsulfanilo C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , haloalquilsulfonilo C_1-C , haloalcoxi C_1-C_2 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 monosustituido por ciano, cianoalquilo C_1-C_6 , cianoalcoxi C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_6 o $-N(R_7)C(=O)R_8$; y R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-2, R_1 es etilo o ciclopropilmetilo; X es S o SO_2 ; R_2 es fluoroalquilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfanilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfinilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfonilo C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 o fluoroalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; y R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-2, R_1 es etilo; X es SO_2 ; R_2 es $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, -

SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ u -OSO₂CF₃.; y R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-2, R₁ es etilo; X es SO₂; R₂ es -CF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, u -OCF₃; y R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃. También se prefiere cuando uno de R₅ o R₆ es hidrógeno y el otro de R₅ o R₆ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2a) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde R₂ es -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ o -SO₂CF₃, preferentemente R₂ es -CF₃; X es S o SO₂; preferentemente, X es SO₂; y R₁ es etilo o ciclopropilmetilo; preferentemente R₁ es etilo.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2b) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-

2), en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2b-1) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$; o en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2c) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde G_1 es N y G_2 es CH.

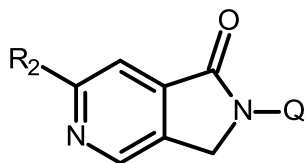
Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2d) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde G_1 es CH y G_2 es N.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2e) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde tanto G_1 como G_2 son N.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-2f) que son compuestos de fórmula (I-2) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-2), en donde tanto G_1 como G_2 son CH.

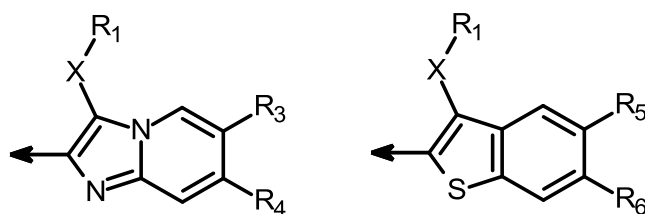
La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-2.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-3



(I-3),

en donde Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en la fórmula Qa y Qb



Qa

Qb

en donde la flecha indica el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico; y

R_2 , X, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I anterior.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-3, R_1 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropil-alquilo C_1-C_4 ; R_2 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilsulfanilo C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , haloalquilsulfonilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; R_3 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilsulfanilo C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , haloalquilsulfonilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; y X es S o SO_2 .

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-3, R_1 es etilo o ciclopropilmetilo; R_2 es fluoroalquilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfanilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfinilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfonilo C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 o fluoroalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; y X es S o SO_2 .

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3, R_1 es etilo; X es SO_2 ; y R_2 es $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ u $-OSO_2CF_3$.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3, R_1 es etilo; X es SO_2 ; y R_2 es $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-OCHF_2$, u $-OCF_3$.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-3a) que son compuestos de fórmula (I-3) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-3), en donde Q es Qa.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-3a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈; y R₇ y R₈ son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-3a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-3a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃. También se prefiere cuando uno de R₃ o R₄ es hidrógeno y el otro de R₃ o R₄ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3a son aquellos compuestos en donde R₄ es hidrógeno y R₃

es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3a son aquellos compuestos en donde R₄ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-3b) que son compuestos de fórmula (I-3) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-3), en donde Q es Qb.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-3b, R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄,

haloalcoxi C_1-C_6 o $-N(R_7)C(=O)R_8$; y R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-3b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-3b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$. También se prefiere cuando uno de R_5 o R_6 es hidrógeno y el otro de R_5 o R_6 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y $-NHC(O)CH_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-3b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$; o en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$.

Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-3b son los compuestos de fórmula (I-3b-2) en donde:

R_2 es $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ o $-SO_2CF_3$; preferentemente R_2 es $-CF_3$;

X es S o SO_2 ; preferentemente X es SO_2 ;

R_1 es etilo o ciclopropilmetilo; preferentemente R_1 es etilo; y

R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-3b-2 son aquellos en donde:

R₅ es hidrógeno; y

R₆ es metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, ciano, metoxi, isopropoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; preferentemente R₆ es trifluorometilo.

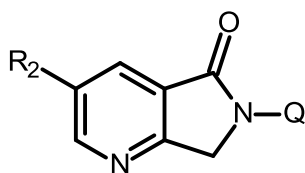
Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-3b-2 son aquellos en donde:

R₅ es hidrógeno; y

R₆ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; preferentemente R₆ es trifluorometilo.

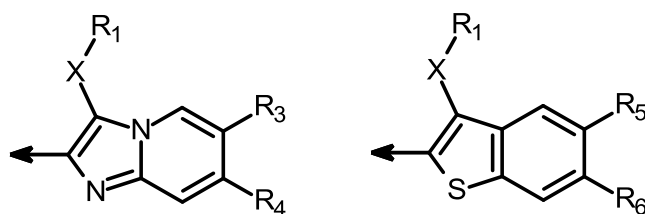
La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-3.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-4



(I-4),

en donde Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en la fórmula Qa y Qb



Qa

Qb

en donde la flecha indica el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico; y

R_2 , X, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I anterior.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-4, R_1 es alquilo C_1-C_4 o ciclopropil-alquilo C_1-C_4 ; R_2 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilsulfanilo C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , haloalquilsulfonilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; R_3 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquilsulfanilo C_1-C_2 , haloalquilsulfinilo C_1-C_2 , haloalquilsulfonilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o haloalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; y X es S o SO_2 .

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-4, R_1 es etilo o ciclopropilmetilo; R_2 es fluoroalquilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfanilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfinilo C_1-C_2 , fluoroalquilsulfonilo C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 o fluoroalquilsulfoniloxi C_1-C_2 ; y X es S o SO_2 .

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4, R_1 es etilo; X es SO_2 ; y R_2 es $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ u $-OSO_2CF_3$.

En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4, R_1 es etilo; X es SO_2 ; y R_2 es $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-OCHF_2$, u $-OCF_3$.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-4a) que son compuestos de fórmula (I-4) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-4), en donde Q es Qa.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-4a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈; y R₇ y R₈ son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-4a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-4a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃. También se prefiere cuando uno de R₃ o R₄ es hidrógeno y el otro de R₃ o R₄ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4a son aquellos compuestos en donde R₄ es hidrógeno y R₃

es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4a son aquellos compuestos en donde R₄ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a son los compuestos de fórmula (I-4a-2) en donde:

R₂ es -CF₃ o -SO₂CF₃; preferentemente R₂ es -CF₃;

X es S o SO₂; preferentemente X es SO₂;

R₁ es etilo o ciclopropilmetilo; preferentemente R₁ es etilo; y

R₄ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, ciano, metoxi, isopropoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; preferentemente R₃ es trifluorometilo; o

R_3 es hidrógeno y R_4 es metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, ciano, metoxi, isopropoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; preferentemente R_4 es trifluorometilo o 1-cianociclopropilo.

Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a-2 son aquellos en donde:

R_3 es hidrógeno; y

R_4 es trifluorometilo o 1-cianociclopropilo.

Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a-2 son aquellos en donde:

R_4 es hidrógeno y R_3 es trifluorometilo.

Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a son los compuestos de fórmula (I-4a-3) en donde:

R_2 es $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CF}_3$; preferentemente R_2 es $-\text{CF}_3$;

X es S o SO_2 ; preferentemente X es SO_2 ;

R_1 es etilo; y

R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; preferentemente R_3 es bromo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; o

R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi,

isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; preferentemente R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, metoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

5 Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a-3 son aquellos en donde:

R_2 es $-\text{CF}_3$;

X es SO_2 ;

R_3 es hidrógeno; y

10 R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, metoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-4a-3 son aquellos en donde:

15 R_2 es $-\text{CF}_3$;

X es SO_2 ;

R_4 es hidrógeno; y

20 R_3 es bromo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

25 Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-4b) que son compuestos de fórmula (I-4) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-4), en donde Q es Qb.

30 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-4b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ monosustituido por ciano, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cianoalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$,

haloalcoxi C_1-C_6 o $-N(R_7)C(=O)R_8$; y R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-4b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

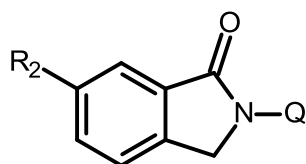
En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-4b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$. También se prefiere cuando uno de R_5 o R_6 es hidrógeno y el otro de R_5 o R_6 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y $-NHC(O)CH_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-NHC(O)CH_3$ o $-NCH_3C(O)CH_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-4b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$; o en donde R_5 es hidrógeno y R_6 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-NHC(O)CH_3$.

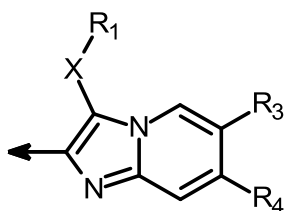
La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-4.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-5

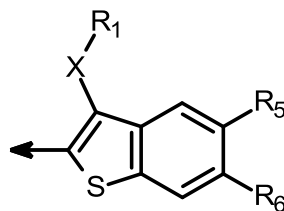


(I-5),

en donde Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en la fórmula Qa y Qb



Qa



Qb

,

en donde la flecha indica el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico; y

R₂, X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la fórmula I anterior.

5 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-5, R₁ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropil-alquilo C₁-C₄; R₂ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₂, haloalquilsulfinilo C₁-C₂, haloalquilsulfonilo C₁-C, haloalcoxi C₁-C₂ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₂; R₂ es
10 haloalquilo C₁-C₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₂, haloalquilsulfinilo C₁-C₂, haloalquilsulfonilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₂; y X es S o SO₂.

15 En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-5, R₁ es etilo o ciclopropilmetilo; R₂ es fluoroalquilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfanilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfinilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfonilo C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂ o fluoroalquilsulfoniloxi C₁-C₂; y X es S o SO₂.

20 En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5, R₁ es etilo; X es SO₂; y R₂ es -CF₃, -CF₂CF₃, -SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ u -OSO₂CF₃.

 En un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5, R₁ es etilo; X es SO₂; y R₂ es -CF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, u -OCF₃.

25 Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-5a) que son compuestos de fórmula (I-5) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-5), en donde Q es Q_a.

30 En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-5a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno,

halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈; y R₇ y R₈ son
5 independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-5a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano,
10 metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-5a, R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi,
15 metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃. También se prefiere cuando uno de R₃ o R₄ es hidrógeno y el otro de R₃ o R₄ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo,
20 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5a son aquellos compuestos en donde R₄ es hidrógeno y R₃ es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; o en donde R₃ es
25 hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-

1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5a son aquellos compuestos en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-5a son los compuestos de fórmula (I-5a-2) en donde:

R_2 es $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CF}_3$;

X es S o SO_2 ; preferentemente X es SO_2 ;

R_1 es etilo; y

R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; preferentemente R_3 es bromo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etoxi o metoxi; o

R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-

difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; preferentemente R_4 es trifluorometilo, 1-cianociclopropilo o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Un grupo destacado de compuestos de fórmula I-5a-2 son aquellos en donde:

X es SO_2 ;

R_3 es hidrógeno; y

R_4 es trifluorometilo, 1-cianociclopropilo o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Otro grupo destacado de compuestos de fórmula I-5a-2 son aquellos en donde:

X es SO_2 ;

R_4 es hidrógeno; y

R_3 es bromo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etoxi o metoxi.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-5b) que son compuestos de fórmula (I-5) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-5), en donde Q es Qb.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-5b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ monosustituido por ciano, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cianoalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$; y R_7 y R_8 son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-5b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano,

metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-5b, R_5 y R_6 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$. También se prefiere cuando uno de R_5 o R_6 es hidrógeno y el otro de R_5 o R_6 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

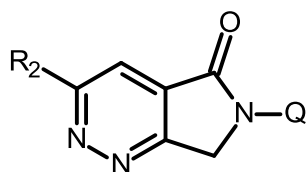
Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-5b son aquellos compuestos en donde R_6 es hidrógeno y R_5 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -

NHC(O)CH₃; o en donde R₅ es hidrógeno y R₆ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

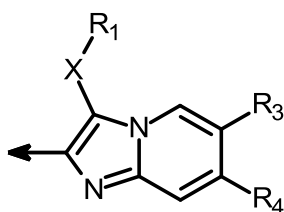
La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-5.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I se representa por los compuestos de fórmula I-6

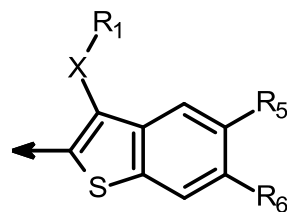


(I-6),

en donde Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en la fórmula Qa y Qb



Qa



Qb

en donde la flecha indica el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo bicíclico; y

R₂, X, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la fórmula I anterior.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-6, R₁ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropil-alquilo C₁-C₄; R₂ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₂,

haloalquilsulfinilo C₁-C₂, haloalquilsulfonilo C₁-C₂,
haloalcoxi C₁-C₂ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₂; R₂ es
haloalquilo C₁-C₂, haloalquilsulfanilo C₁-C₂,
haloalquilsulfinilo C₁-C₂, haloalquilsulfonilo C₁-C₂,
5 haloalcoxi C₁-C₂ o haloalquilsulfoniloxi C₁-C₂; y X es S o
SO₂.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-6,
R₁ es etilo o ciclopropilmetilo; R₂ es fluoroalquilo C₁-C₂,
fluoroalquilsulfanilo C₁-C₂, fluoroalquilsulfinilo C₁-C₂,
10 fluoroalquilsulfonilo C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂ o
fluoroalquilsulfoniloxi C₁-C₂; y X es S o SO₂.

En un grupo preferido adicional de compuestos de
fórmula I-6, R₁ es etilo; X es SO₂; y R₂ es -CF₃, -CF₂CF₃, -
SCF₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -OCHF₂, -OCF₃ u -OSO₂CF₃.

15 En un grupo preferido adicional de compuestos de
fórmula I-6, R₁ es etilo; X es SO₂; y R₂ es -CF₃, -SO₂CF₃, -
OCHF₂, u -OCF₃.

Un grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta
realización son compuestos de fórmula (I-6a) que son
20 compuestos de fórmula (I-6) o de cualquiera de las
realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-
6), en donde Q es Qa.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-6a,
R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno,
25 halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-
C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano,
cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄,
haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈; y R₇ y R₈ son
independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

30 En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-6a,
R₃ y R₄ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo,

metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

5 En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-6a, R_3 y R_4 son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$. También se prefiere cuando uno
10 de R_3 o R_4 es hidrógeno y el otro de R_3 o R_4 se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.
15

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-6a son aquellos compuestos en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$; o en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{NCH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.
20
25

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-6a son aquellos compuestos en donde R_4 es hidrógeno y R_3 es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-
30

1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

Otro grupo preferido de compuestos de acuerdo con esta realización son compuestos de fórmula (I-6b) que son compuestos de fórmula (I-6) o de cualquiera de las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I-6), en donde Q es Qb.

En un grupo preferido de compuestos de fórmula I-6b, R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ monosustituido por ciano, cianoalquilo C₁-C₆, cianoalcoxi C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₆ o -N(R₇)C(=O)R₈; y R₇ y R₈ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-6b, R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-6b, R₅ y R₆ son, independientemente entre sí, hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, difluoroetilo, ciclopropilo, cianociclopropilo, cianoisopropilo, cianoisopropoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃. También se prefiere cuando uno

de R₅ o R₆ es hidrógeno y el otro de R₅ o R₆ se selecciona entre bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y -NHC(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-6b son aquellos compuestos en donde R₆ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃; o en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, ciano, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, -NHC(O)CH₃ o -NCH₃C(O)CH₃.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I-6b son aquellos compuestos en donde R₆ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno, bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃; o en donde R₅ es hidrógeno y R₆ es bromo, metilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-ciano-1-metil-etoxi, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o -NHC(O)CH₃.

La presente invención también proporciona sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos

agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I-6.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar varios beneficios incluyendo, 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, unas propiedades fisicoquímicas mejoradas o una mayor biodegradabilidad o perfil medioambiental). En particular, ha resultado sorprendente descubrir que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden mostrar un perfil de seguridad ventajoso respecto a artrópodos que no son el objetivo, en particular polinizadores tales como abejas de la miel, abejas solitarias y abejorros. Más particularmente, *Apis mellifera*.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I) o una sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las realizaciones bajo los compuestos de fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y (I-6) (anterior), y, opcionalmente, un coadyuvante o diluyente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de combate y control de insectos, ácaros, nematodos o moluscos que comprende aplicar a una plaga, a un lugar de una plaga o a una planta susceptible al ataque de una plaga una cantidad eficaz como

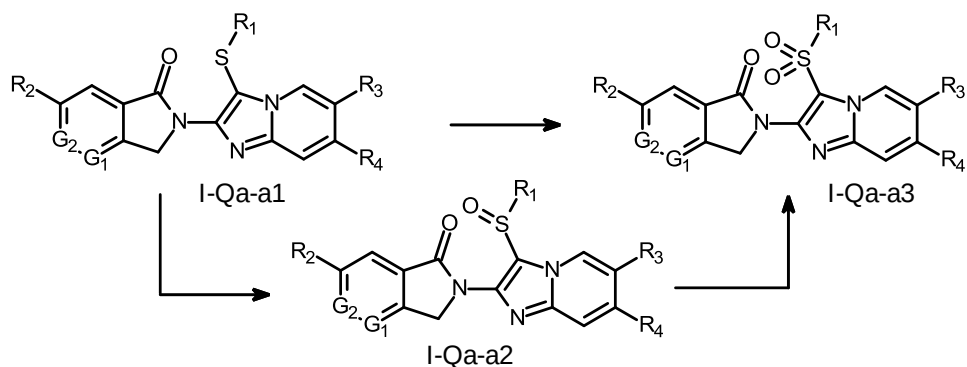
insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I) o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las realizaciones bajo compuestos de fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5) y (I-6) (anteriormente) o una composición como se ha definido anteriormente.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona 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, en donde está plantado el material de propagación, con una composición tal como se ha definido anteriormente.

El proceso de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I se realiza en principio por métodos conocidos de los expertos en la técnica. Más específicamente, y como se describe en los esquemas A y B, el subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde X es SO (sulfóxido) y/o SO₂ (sulfona), se puede obtener por medio de una reacción de oxidación de los compuestos de sulfuro correspondientes de fórmula I, en donde X es S, en la que participan reactivos tales como, por ejemplo, ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA), peróxido de hidrógeno, oxona, peryodato de sodio, hipoclorito de sodio o hipoclorito de *terc*-butilo entre otros oxidantes. La reacción de oxidación se realiza generalmente en presencia de un disolvente. Algunos ejemplos del disolvente que se puede utilizar en la reacción incluyen hidrocarburos halogenados alifáticos tales como diclorometano y cloroformo; alcoholes tales como metanol y etanol; ácido acético; agua; y mezclas de estos.

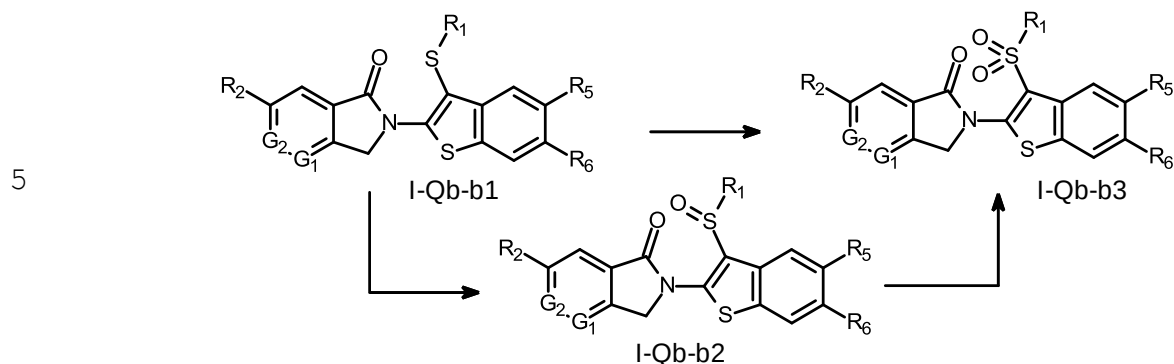
La cantidad del oxidante a utilizar en la reacción está comprendida generalmente de 1 a 3 moles, preferentemente de 1 a 1.2 moles, respecto a 1 mol de los compuestos I de sulfuro para producir los compuestos I de sulfóxido y, preferentemente, de 2 a 2.2 moles de oxidante, respecto a 1 mol de los compuestos I de sulfuro para producir los compuestos I de sulfona. Tales reacciones de oxidación se divulgan, por ejemplo, en el documento WO 2013/018928.

Esquema A



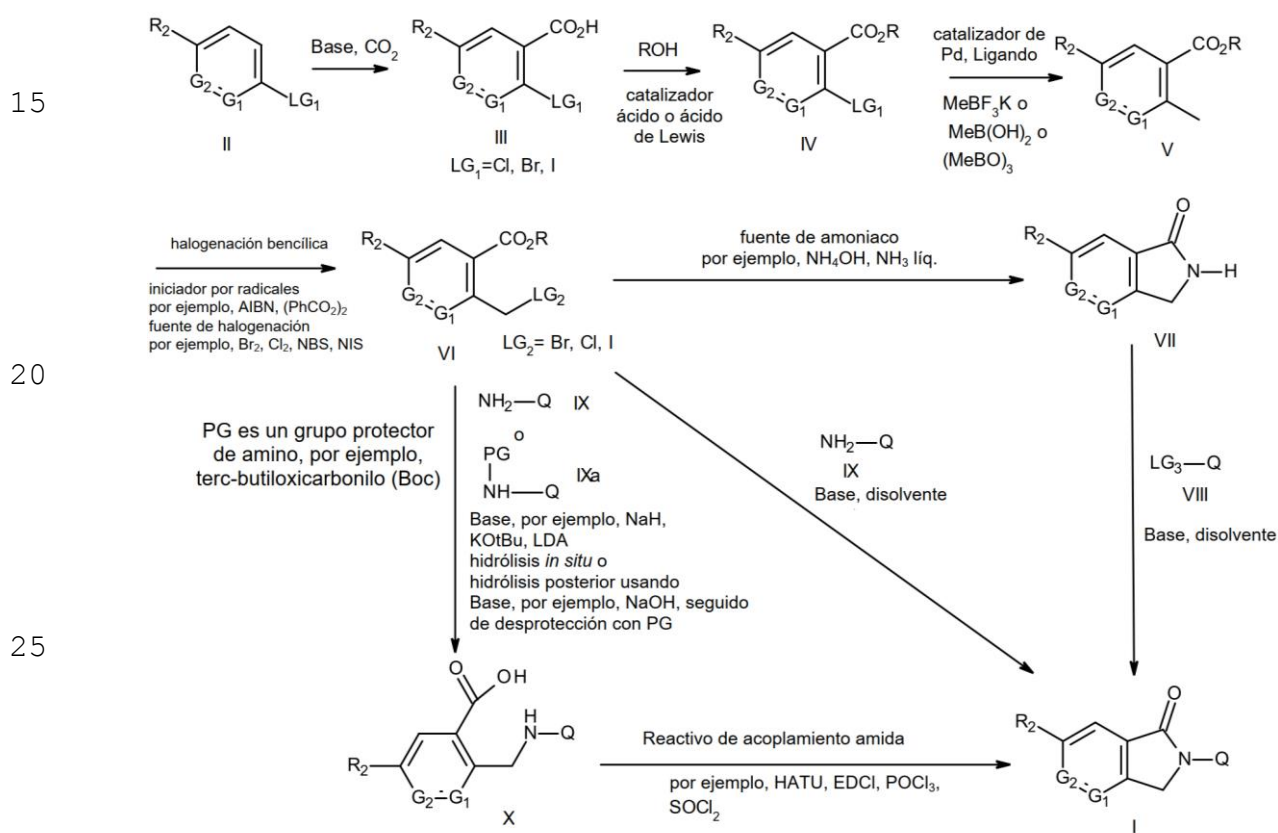
La química descrita previamente en el esquema A para proporcionar los compuestos de fórmula I-Qa-a2 y I-Qa-a3 a partir de compuestos de fórmula I-Qa-a1, en donde G₁, G₂, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en la fórmula I, puede aplicarse de forma análoga (esquema B) para la preparación de compuestos de fórmula I-Qb-b2 y I-Qb-b3 a partir de compuestos de fórmula I-Qb-b1, en donde G₁, G₂, R₁, R₂, R₅ y R₆ son como se definen en la fórmula I.

Esquema B



10 Pueden prepararse compuestos de fórmula I, en donde R_1 , G_1 , G_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior (esquema 1)

Esquema 1:



30 haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VII, en donde R_2 , G_1 y G_2 se definen en la fórmula I anterior, con

compuestos de fórmula VIII, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, y en la que LG₃ es un halógeno (o un grupo saliente pseudohalógeno, tal como un triflato), en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo, a temperaturas de entre 0 y 150 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I en donde R₂, G₁, G₂ y Q se definen como en la fórmula I anterior pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula VII, en donde R₂, G₁ y G₂ se definen como la fórmula I anterior, con compuestos de fórmula VIII, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, y en la que LG₃ es un halógeno (o un grupo saliente pseudohalógeno, tal como un triflato), preferentemente bromo o yodo en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o *terc*-butóxido de potasio, en presencia de un catalizador de metal, o bien catalizador de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre (I), opcionalmente en presencia de un ligando, por ejemplo, ligandos de diamina (por ejemplo, N,N'-dimetiletilendiamina o *trans*-ciclohexildiamina) o dibencilidenacetona (dba) o 1,10-fenantrolina, a temperaturas de entre 30-180 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas o bien catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (Pd(dba)₂) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃) (opcionalmente en forma de un aducto de cloroformo) o un precatalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *terc*-

BuBrettPhos Pd G3 [metanosulfonato de (2-Di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) o BrettPhos Pd G3 [metanosulfonato de (2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), y opcionalmente en presencia de un ligando, por ejemplo, SPhos, *t*-BuBrettPhos o Xantphos, a temperaturas de entre 60-120 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas. La reacción anterior puede realizarse en presencia de un disolvente, tal como tolueno, N,N-dimetilformamida DMF, N-metil pirrolidona NMP, dimetilsulfóxido DMSO, dioxano, tetrahidrofurano THF, y se describen en la bibliografía, por ejemplo, en los documentos WO2012031004, WO2009042907 y Synthetic Communications 2011, 41: 67-72.

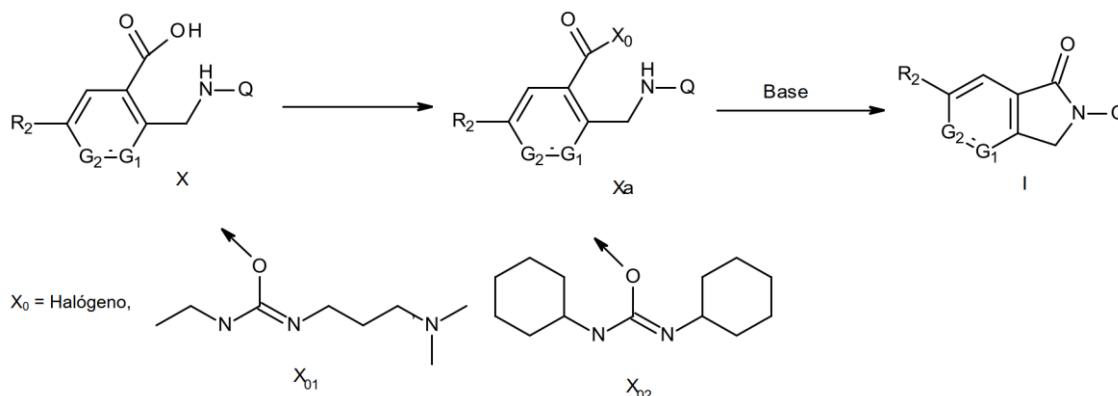
Como alternativa, los compuestos de fórmula I en donde R₂, G₁, G₂ y Q se definen como en la fórmula I anterior pueden prepararse (esquema 1) haciendo reaccionar compuestos de fórmula VI, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I anterior, y LG₂ es un grupo saliente, por ejemplo, bromo Br, cloro Cl o yodo I (preferentemente bromo), y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, con compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruro de sodio, o N,N-diisopropiletilamina o *terc*-butóxido de potasio KOtBu, y en presencia de un disolvente, tal como etanol, metanol, dioxano, tolueno, acetonitrilo, DMF, N,N-dimetilacetamida DMA, DMSO o THF, a temperaturas entre 0 y 150 °C, opcionalmente bajo irradiación con microondas. Tales

reacciones avanzan a través de la sustitución nucleófila y la posterior ciclación y también se informan en la bibliografía, por ejemplo, en el documento WO2009042907.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q se definen en la fórmula I anterior pueden prepararse (esquema 1) ciclando compuestos de fórmula X, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q son como se definen en la fórmula I, por ejemplo, en presencia de oxicloruro de fósforo (también puede usarse otro reactivo de acoplamiento amida, tal como cloruro de tionilo SOCl_2 , HATU o EDCI), opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o base de Hünig, opcionalmente en presencia de un disolvente o un diluyente, tal como tolueno o xileno, a temperaturas entre 0 y 180 °C, preferentemente entre 20 y 120 °C.

Los compuestos de fórmula I, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, también pueden prepararse (esquema 2)

Esquema 2:



por ciclación de la fórmula Xa, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, y en la que X_0 es halógeno, preferentemente cloro o X_0 es X_{01} o X_{02} , en presencia de una base, tal como trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina o piridina, opcionalmente en

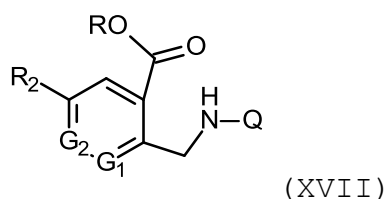
presencia de un catalizador (tal como 4-dimetilaminopiridina DMAP), en disolventes inertes tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, acetato de etilo o tolueno, a temperaturas de entre 0 y 50°C. Determinadas bases, tales como piridina y trietilamina, pueden emplearse satisfactoriamente como tanto base como disolvente.

Los compuestos de fórmula Xa, en donde R₂, G₁, G₂ y Q se definen como en la fórmula I anterior, y en la que X₀ es halógeno, preferentemente cloro o X₀ es o bien X₀₁ o bien X₀₂, pueden prepararse mediante activación del compuesto de fórmula X, en donde R₂, G₁, G₂ y Q se definen como en la fórmula I anterior, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y descritos en, por ejemplo, Tetrahedron, 2005, 61 (46), 10827-10852. Se prefiere la formación de una especie activada Xa, en donde R₂, G₁, G₂ y Q se definen como en la fórmula I anterior y en la que X₀ es halógeno, preferentemente cloro. Por ejemplo, los compuestos Xa donde X₀ es halógeno, preferentemente cloro, se forman mediante el tratamiento de X con, por ejemplo, cloruro de oxalilo (COCl)₂ o cloruro de tionilo SOCl₂ en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida DMF, en disolventes inertes, tales como cloruro de metileno CH₂Cl₂ o tetrahidrofurano THF, a temperaturas entre 20 a 100 °C, preferentemente aproximadamente 25 °C. Como alternativa, el tratamiento de los compuestos de fórmula X con, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida EDC o diciclohexilcarbodiimida DCC, generará una especie activada Xa, en donde X₀ es X₀₁ o X₀₂ respectivamente, en un

disolvente inerte, tal como piridina o tetrahidrofurano THF, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas comprendidas entre 50-180 °C.

Los compuestos de fórmula VII, en donde R_2 , G_1 y G_2 se definen en la fórmula I anterior, pueden prepararse (esquema 1) haciendo reaccionar compuestos de fórmula VI, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_2 es un grupo saliente, por ejemplo, Br, Cl o I (preferentemente bromo), y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo con amoniaco o sustitutos de amoniaco, por ejemplo, NH_4OH en presencia de un disolvente tal como etanol, metanol, dioxano, tolueno, DMF, DMA, DMSO, y THF a temperaturas de entre 0 y 150 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas.

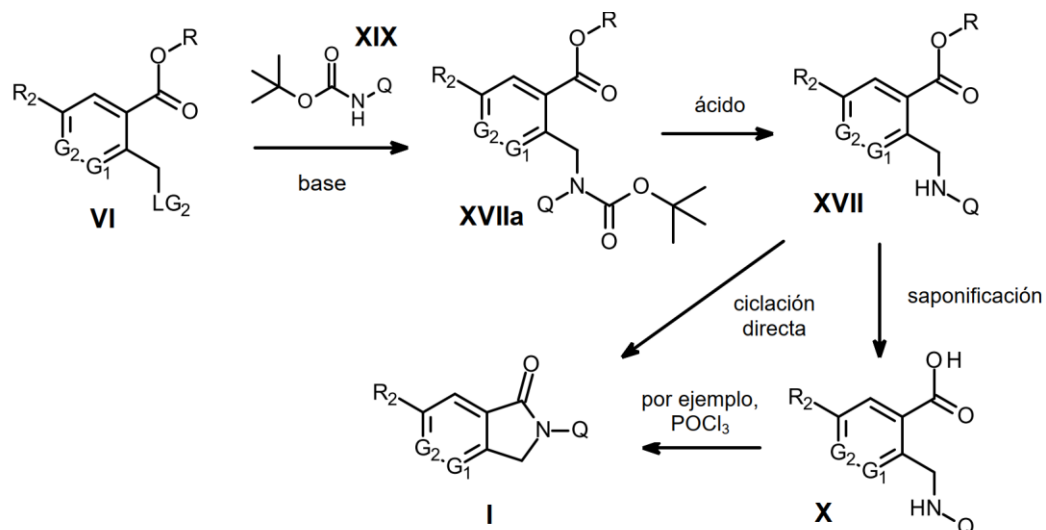
Los compuestos de fórmula X, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, pueden prepararse (esquema 1) mediante una reacción de sustitución nucleófila del compuesto de fórmula VI, en donde R_2 , G_1 y G_2 son tal como se definieron en la fórmula I anterior y LG_2 es un grupo saliente, por ejemplo, Br, Cl o I (preferentemente bromo), y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, con un compuesto de amino de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, en las condiciones descritas anteriormente, seguido de hidrólisis *in situ* del éster intermedio formado de fórmula XVII, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, y en la que R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo.



El compuesto éster no hidrolizado de fórmula XVII generado *in situ* se puede aislar y también se puede convertir mediante una reacción de saponificación, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio NaOH, hidróxido de litio LiOH o hidróxido de bario Ba(OH)₂, en presencia de un disolvente, tal como etanol, metanol, dioxano, tetrahidrofurano o agua (o mezclas de los mismos), para formar el ácido carboxílico de fórmula X. Como alternativa, las condiciones de tipo Krapcho (por ejemplo, calentamiento del sustrato XVII en presencia de cloruro de sodio o litio en N-metil pirrolidona o dimetilsulfóxido acuoso DMSO, opcionalmente bajo irradiación con microondas) también pueden usarse para convertir compuestos de fórmula XVII en compuestos de fórmula X. La conversión directa del compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula X puede realizarse en presencia de base, tal como hidruro de sodio, K^tBu, butil-litio o diisopropilamida de litio entre otros, y en presencia de un disolvente, tal como dioxano, DMF, DMA, DMSO o THF, a temperaturas entre -30 y 150 °C.

La reacción anterior para la preparación de compuestos de fórmula X también se puede realizar haciendo reaccionar compuestos de fórmula VI, con compuestos de fórmula IXa, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, y PG es un grupo protector de amino, por ejemplo, terc-butiloxicarbonilo (BOC), en condiciones similares a las descritas anteriormente (como para la preparación de compuestos de fórmula X haciendo reaccionar compuestos de fórmula VI y compuestos de fórmula IX), seguido de desprotección del grupo protector de amino PG. La desprotección de los grupos protectores de amino se conoce

bien por los expertos en la técnica, por ejemplo, los grupos protectores BOC se pueden eliminar en presencia de ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o benzotrifluoruro, a temperaturas entre 0 y 70 °C. Este proceso de formación de compuestos de fórmula X (e I) a partir de compuestos de fórmula VI y IXa se detalla en el esquema 2a y refleja la situación particular en la que el grupo PG de IXa es *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), definiendo compuestos de fórmula XIX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior. Esquema 2a (las definiciones de sustituyentes mencionadas previamente siguen siendo válidas):



Los compuestos de fórmula VI y los compuestos de fórmula XIX reaccionan con los compuestos de fórmula XVIIa, en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruro de sodio, o N,N-diisopropiletilamina o *terc*-butóxido de potasio KOTBu, en presencia de un disolvente, tal como etanol, metanol, dioxano, tolueno, acetonitrilo, DMF, N,N-

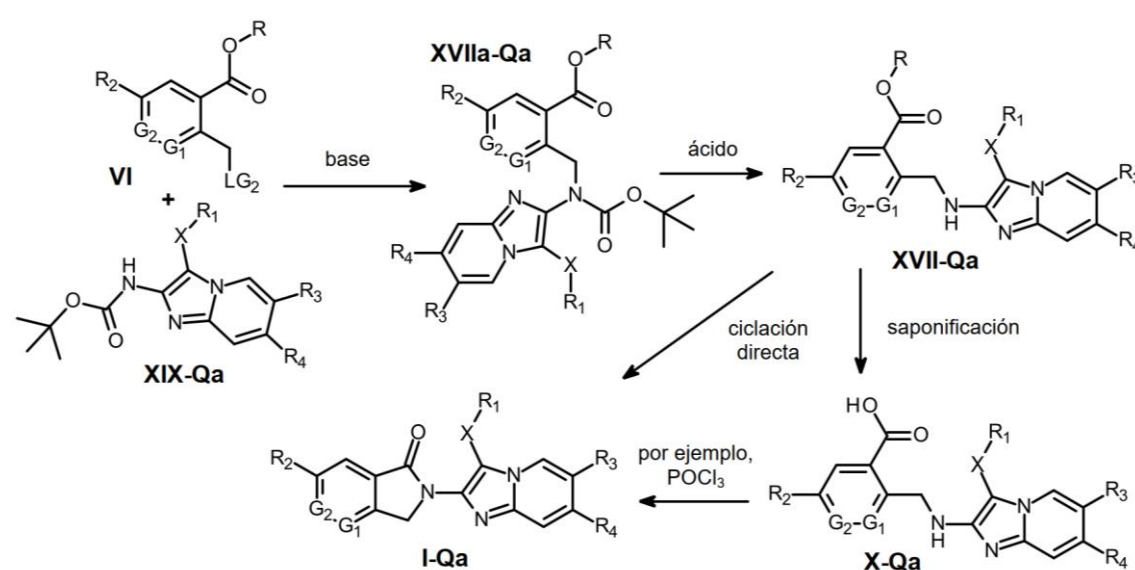
dimetilacetamida DMA, DMSO o THF, a temperaturas entre 0 y 150 °C, opcionalmente bajo irradiación con microondas.

La eliminación del grupo *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) en compuestos de fórmula XVIIa, mediada por ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano o benzotrifluoruro, a temperaturas entre 0 y 70 °C, genera compuestos de fórmula XVII. La saponificación de compuestos de fórmula XVII en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio NaOH, hidróxido de litio LiOH o hidróxido de bario Ba(OH)₂, en presencia de un disolvente, tal como etanol, metanol, dioxano, tetrahydrofurano o agua (o mezclas de los mismos), forma los ácidos carboxílicos de fórmula X (como alternativa, pueden usarse las condiciones de tipo Krapcho como se ha descrito anteriormente). La ciclación de los compuestos de fórmula X en los compuestos de fórmula I se logra, por ejemplo, en presencia de oxicloruro de fósforo (también puede usarse otro reactivo de acoplamiento amida, tal como cloruro de tionilo SOCl₂, HATU o EDCI), opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o base de Hünig, opcionalmente en presencia de un disolvente o diluyente, tal como tolueno o xileno, a temperaturas entre 0 y 180 °C, preferentemente entre 20 y 120 °C. Como alternativa, puede lograrse una ciclación directa de compuestos de fórmula XVII en compuestos de fórmula I en las condiciones mencionadas a continuación en el esquema 6.

El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I y en donde Q se define como Qa, en la que R₃, R₄, X y R₁ son como se definen

en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qa (esquema 2b). De forma similar, el subgrupo de reactivos de fórmula IXa, en donde PG es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), y en donde Q se define como Qa, en la que R₃, R₄, X y R₁ son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula XIX-Qa.

Esquema 2b:



La química descrita previamente en los esquemas 1, 2 y 2a para proporcionar los compuestos de fórmula I a partir de compuestos de fórmula VI y compuestos de fórmula IXa a través de compuestos de fórmula X, se puede aplicar de forma análoga (esquema 2b) para la preparación de compuestos de fórmula I-Qa a partir de compuestos de fórmula VI y compuestos de fórmula XIXa-Qa a través de compuestos de la fórmula X-Qa, en donde todas las definiciones de sustituyentes mencionadas anteriormente siguen siendo válidas.

Los compuestos de fórmula VI, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I anterior, y LG₂ es un grupo saliente halógeno, por ejemplo, bromo Br, cloro Cl o yodo I

(preferentemente bromo), y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, se conocen (véanse las descripciones de preparación divulgadas en el documento WO20/174094) o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I anterior, y LG₂ es un grupo saliente, por ejemplo, Br, Cl o I (preferentemente bromo), y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse mediante una halogenación bencílica inducida por radicales de compuestos de fórmula V, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo. Tales reacciones se conocen bien por los expertos en la técnica y pueden realizarse en presencia de reactivos halogenantes electrófilos, tales como Br₂, NBS, Cl₂, NIS entre otros, y en presencia de un iniciador de radicales, por ejemplo, AIBN (azobisisobutironitrilo), peróxido de benzoílo o en condiciones fotoquímicas, y en presencia de un disolvente tal como tolueno, xileno, acetonitrilo, hexano, dicloroetano o tetracloruro de carbono, a temperaturas que varían de 20 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales reacciones se conocen mediante el nombre bromación de Wohl-Ziegler y se informan en la bibliografía, por ejemplo, en Synthesis 2015, 47:1280-1290 y J. Am. Chem. Soc. 1963, 85 (3):354-355.

Los compuestos de fórmula V, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse (esquema 1) mediante una reacción de Suzuki, que implica, por ejemplo, hacer reaccionar compuestos de fórmula IV, en

donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es un halógeno Br, Cl, I (preferentemente Cl), y R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo, con trimetilboroxina o metiltrifluoroborato de potasio entre otros equivalentes de ácido metil borónico. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador a base de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1) o cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos paladaciclo), en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, fosfato de tripotasio o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetil-formamida, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o de dioxano/agua o de tolueno/agua, preferentemente bajo atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción o la reacción se puede realizar con irradiación de microondas. Tales reacciones de Suzuki las conocen bien los expertos en la técnica y se han revisado, por ejemplo, en J. Organomet. Chem. 1999, 576:147-168.

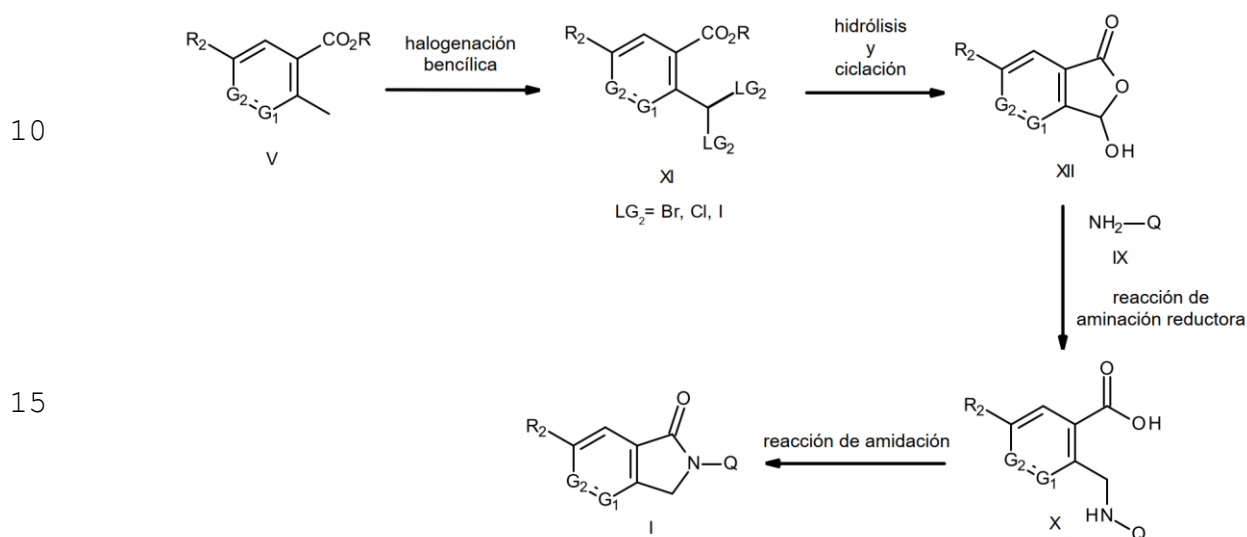
Los compuestos de fórmula IV, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es un halógeno Br, Cl, I (preferentemente Cl) y R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse (esquema 1) haciendo reaccionar compuestos de fórmula III, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es halógeno Br, Cl, I (preferentemente Cl) y ROH, en donde R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo en

presencia de catalizador de ácido por ejemplo ácido sulfúrico o un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ o FeCl_3 . Tales reacciones se conocen bien por los expertos en el estado de la técnica y se conocen con el nombre de reacción de esterificación de Fischer, y se informan en la bibliografía, por ejemplo, en J. Org. Chem. 2006, 71:3332-3334, Chem. Commun. 1997, 351-352 y Synthesis 2008, 3407-3410. Tal reacción de esterificación puede realizarse también haciendo reaccionar compuestos de fórmula III con TMSCHN_2 para formar compuestos de fórmula IV, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es halógeno, Br, Cl, I (preferentemente Cl), y en la que R es metilo, y se informan en Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46:7075.

Los compuestos de fórmula III, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es un halógeno Br, Cl, I (preferentemente Cl), pueden prepararse (esquema 1) por una reacción de metalación de compuestos de fórmula II, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_1 es un halógeno Br, Cl, I (preferentemente Cl), con una base adecuada, y una reacción posterior con dióxido de carbono. Tal reacción de metalación puede realizarse usando bases tales como, por ejemplo, compuestos de organolitio tal como tetrametilpiperidida de litio, diisopropilamida de litio o sec-BuLi entre otros a temperaturas que oscilan entre -78 y 40 °C en presencia de disolvente, tal como THF, DMPU, dioxano o 2-metil tetrahidrofurano. Tales reacciones se informan en la bibliografía, por ejemplo, en Tetrahedron 2004, 60(51):11869-11874.

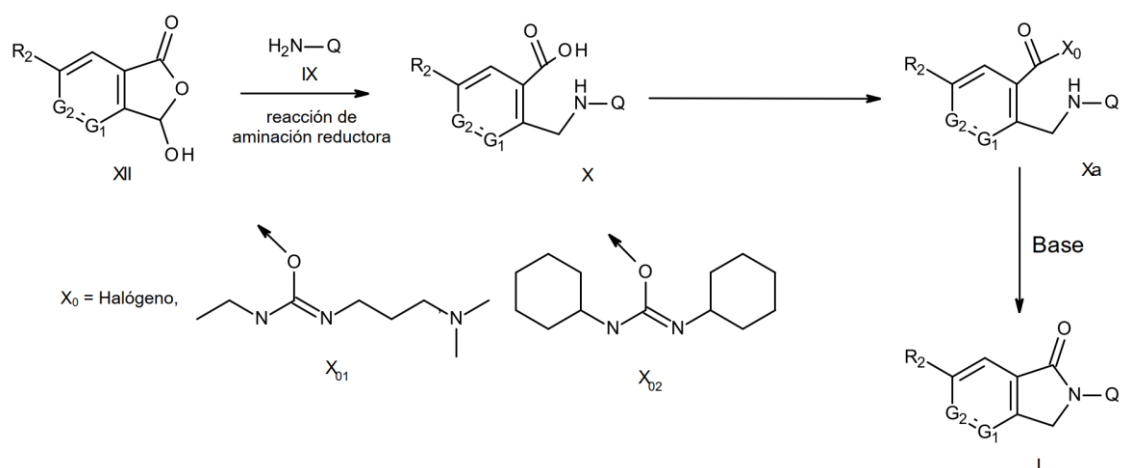
Como alternativa, los compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, pueden prepararse realizando una reacción de amidación en compuestos de fórmula X, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, siguiendo el esquema 3.

Esquema 3:



Los detalles de la reacción para la transformación de compuestos de fórmula X, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I, en compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, se ilustran en el esquema 4, y siguen los métodos y condiciones que ya se han descrito en el esquema 2 anterior.

Esquema 4:



Los compuestos de fórmula X pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XII, en donde G_1 , G_2 , R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, con compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior en condiciones de aminación reductora (véase el esquema 4). La reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio entre otros, y opcionalmente en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido acético entre otros, y a temperaturas que varían de 0 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. La reacción puede realizarse en presencia de disolventes inertes tales como etanol, metanol, dioxano o tetrahidrofurano. Tales reacciones que implican una conversión de dos etapas a partir de compuestos de fórmula XII en compuestos de fórmula I se han descrito en la bibliografía, por ejemplo, en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2016, 26:5947-5950.

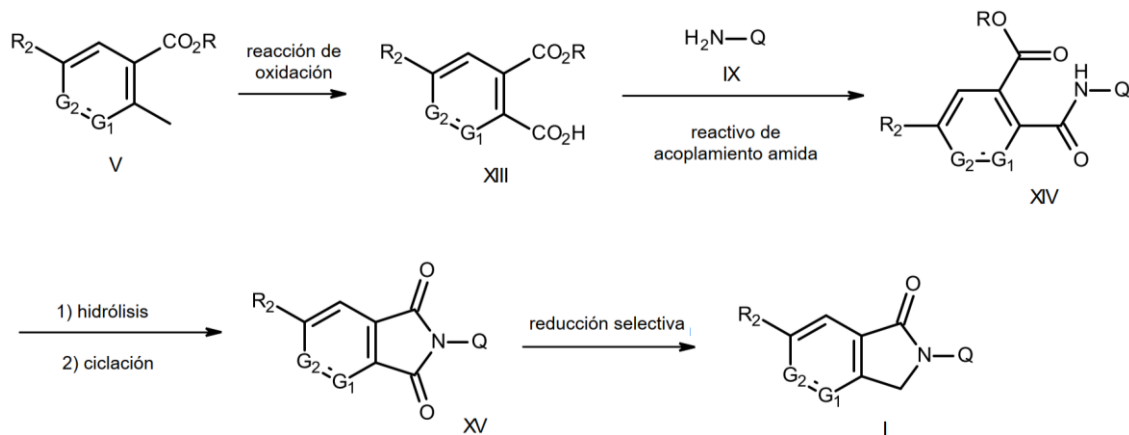
Los compuestos de fórmula XII, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, pueden prepararse

-62-

a partir del compuesto de fórmula XI, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_2 es cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo), y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, mediante una reacción de hidrólisis. La reacción puede realizarse en condiciones básicas, usando hidróxido de metal, por ejemplo, usando hidróxido de sodio acuoso, en presencia de un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano o agua, y a temperatura que varía de 20 a 150 °C, como se informa en Synlett 1992, (6), 531-533, o en condiciones ácidas acuosas, por ejemplo, usando ácido acético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en presencia de un disolvente tal como agua, dioxano, disolventes halogenados, tales como dicloroetano, como se informa en Tetrahedron 2006, 62:9589-9602. Los compuestos de fórmula XI, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y LG_2 es cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo), y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula V, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, por métodos y condiciones similares a los descritos en el esquema 1, para la conversión de compuestos de fórmula V en compuestos de fórmula VI.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, pueden prepararse

Esquema 5:



a partir de compuestos de fórmula XV, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, a través de reducción selectiva del grupo funcional carbonilo (esquema 5). La reacción puede realizarse en presencia de un agente reductor, por ejemplo, NaBH_4 , LiAlH_4 , paladio sobre carbono en presencia de hidrógeno o una combinación de dos agentes reductores, por ejemplo, NaBH_4 seguido de trietilsilano. Tales reacciones se han descrito por ejemplo en el documento US20100160303A1.

Los compuestos de fórmula XV, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XIV, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, y R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, bencilo o un grupo fenilo, mediante una reacción de hidrólisis y una posterior reacción de ciclación, como se describe en el esquema 1 para la conversión de compuestos de fórmula X en compuestos de fórmula I.

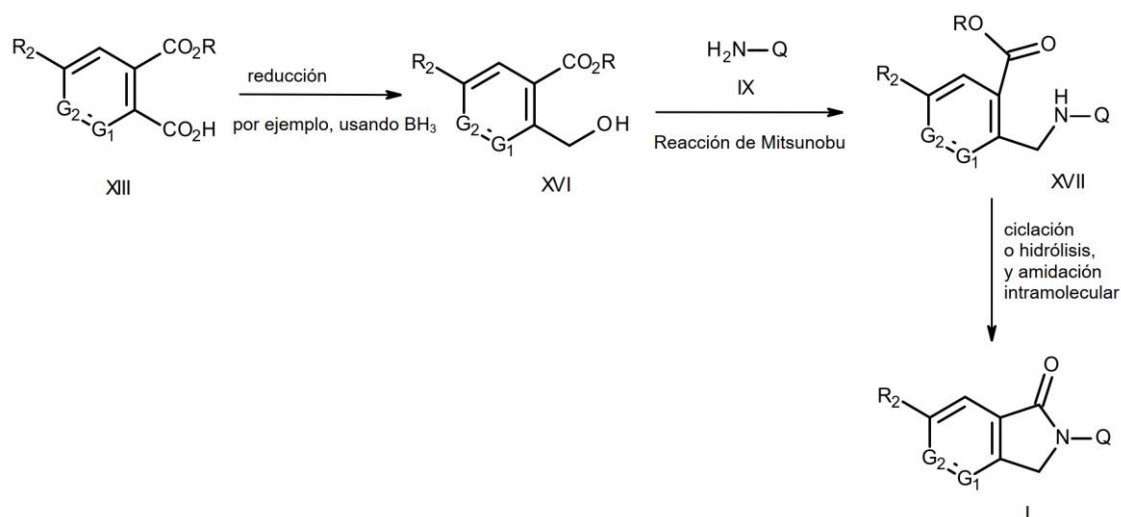
Los compuestos de fórmula XIV, en donde G_1 , G_2 , R_2 y Q se definen como en la fórmula I anterior, y R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XIII, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se describen en la fórmula I anterior,

y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, con compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, en condiciones de reacción de amidación ya descritas en el esquema 1.

5 Los compuestos de fórmula XIII, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se describen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse por oxidación bencílica de compuestos de fórmula V, en donde R₂, G₁ y G₂ son como se describen en la fórmula I
10 anterior, y R es alquilo C₁-C₆, bencilo o un grupo fenilo. La reacción puede realizarse en presencia de reactivos oxidantes, tales como KMNO₄, nBu₄MnO₄ o K₂S₂O₈, en presencia de oxígeno o en condiciones fotoquímicas en presencia de oxígeno, y a una temperatura que varía de 20 °C al punto de
15 ebullición de la mezcla de reacción. La reacción se realiza en presencia de disolvente inerte tal como acetonitrilo, acetato de etilo, DMSO o dicloroetano. Tales reacciones se conocen en la bibliografía, por ejemplo, en Synthesis 2017, 49:4007-4016, Synthesis 2006, 1757-1759 y IOSR Journal of
20 Applied Chemistry 2014, 7:16-27.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I, en donde R₂, G₁, G₂ y Q son como se definen en la fórmula I anterior,

Esquema 6:



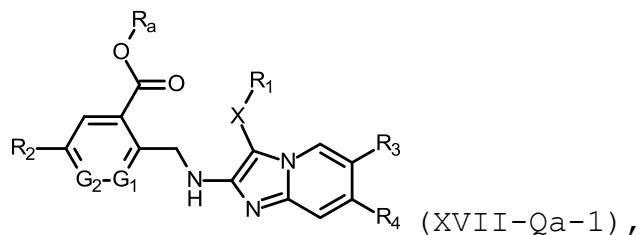
pueden prepararse (esquema 6) mediante una reacción de ciclación de compuestos de fórmula XVII, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como terc-butóxido de potasio, diisopropilamida de litio o hidruro de sodio entre otros, y a temperaturas que varían de -20°C al punto de ebullición de la mezcla de reacción, y en presencia de un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, dioxano, DMA, DMSO o DMF. Tales reacciones se informan, por ejemplo, en Synlett 2006(4):591-594.

Los compuestos de fórmula XVII, en donde R_2 , G_1 , G_2 y Q son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVI, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1 - C_6 , bencilo o un grupo fenilo, con compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, en condiciones de Mitsunobu. Tales reacciones se

conocen bien por los expertos en la técnica y pueden realizarse en presencia de reactivo de fosfina, tal como trifenilfosfina, tributilfosfina o trifenilfosfina soportada por polímero, entre otros, y en presencia de un reactivo de azodicarboxilato, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y a una temperatura que varía entre 0 °C y 100 °C, y en presencia de un disolvente inerte tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno. Tales reacciones se informan, por ejemplo, en Synthesis 1981(1):1-28.

Los compuestos de fórmula XVI, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XIII, en donde R_2 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y R es alquilo C_1-C_6 , bencilo o un grupo fenilo, con agentes reductores, tales como, por ejemplo, hidruros de metal como hidruro de litio y aluminio, DIBAL-H o boranos (tales como diborano o complejo de borano-tetrahidrofurano entre otros), a temperaturas que varían entre 0 °C y 150 °C, y en presencia de un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano o dioxano. Tales reacciones se han informado, por ejemplo, en Tetrahedron Letters 1982, 23:2475-2478.

Los compuestos de fórmula XVII-Qa-1

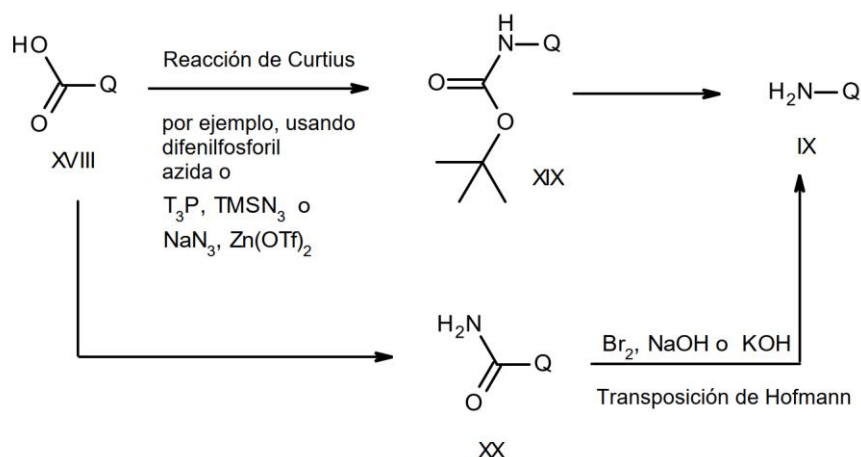


en donde

R_2 , G_1 , G_2 , R_3 , R_4 , R_1 y X son como se definen en la fórmula I anterior, y R_a es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , bencilo o fenilo, son novedosos, especialmente desarrollados para la preparación de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención y, por lo tanto, representan un objeto adicional de la invención. Las preferencias y realizaciones preferidas de los sustituyentes de los compuestos de fórmula I también son válidas para los compuestos de fórmula XVII-Qa-1. Preferentemente, R_a es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ; incluso más preferentemente, R_a es hidrógeno, metilo o etilo; lo más preferentemente R_a es hidrógeno.

Pueden prepararse compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior

Esquema 7:



realizando una reacción de desprotección (eliminación del grupo BOC) en los compuestos de fórmula XIX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior (esquema 7). La reacción se puede realizar en presencia de ácidos, tales como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico entre otros, en las condiciones ya descritas anteriormente.

Los compuestos de fórmula XIX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula XVIII, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, con una organoazida, en presencia de una base adecuada, y *terc*-butanol *t*-BuOH, en presencia de un agente de acoplamiento, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, y en presencia de un disolvente inerte a temperaturas entre 50 °C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. La reacción se realizar en presencia de un agente de acoplamiento tal como T₃P, o a través de la activación del ácido carboxílico con SOCl₂ o cloruro de oxalilo, u otro agente de acoplamiento como se describe en el esquema 2 para la conversión de compuestos de fórmula X en compuestos de fórmula Xa. Los ejemplos de una organoazida incluyen TMSN₃, azida de sodio o tosilazida, y un disolvente adecuado puede ser tolueno, xileno, THF o acetonitrilo. Ejemplos de un ácido de Lewis adecuado pueden incluir Zn(OTf)₂, Sc(OTf)₂ o Cu(OTf)₂ entre otros.

Los compuestos de fórmula XIX también pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVIII con difenilfosforilazida, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina entre otros, en presencia de *terc*-butanol *t*-BuOH y un disolvente inerte, por ejemplo, un disolvente halogenado, tal como diclorometano, dicloroetano, o éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano entre otros, a temperaturas que varían de 50 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales reacciones de conversión de ácidos carboxílicos en aminas protegidas con BOC se conocen bien conocidas por los expertos en la técnica con el nombre de

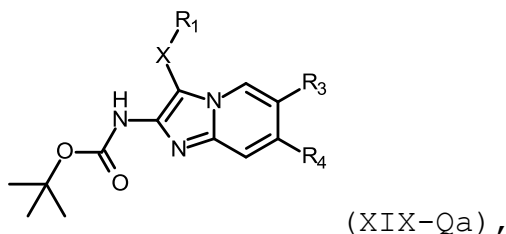
reacción de Curtius, y se describen, por ejemplo, en Org. Lett. 2005, 7:4107-4110; J. Med. Chem 2006, 49(12):3614-3627; J. Am. Chem. Soc. 1972, 94(17):6203-6205.

Los compuestos de fórmula IX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, mediante una reacción de transposición de Hofmann. La reacción puede realizarse en presencia de una base, por ejemplo, hidróxidos de metal, tales como hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio, o bases orgánicas, tales como DBU (1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno), y en presencia de reactivos de halogenación electrófilos, tales como cloro, bromo o N-bromosuccinimida, y a temperaturas que varían de 20 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales reacciones se conocen con el nombre de transposición de Hofmann y se describen en la bibliografía, por ejemplo, en Chem. Ber. 1881, 14:2725.

Los compuestos de fórmula XX, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, puede prepararse por la reacción de compuestos de fórmula XVIII, en donde Q es como se define en la fórmula I anterior, con amoníaco, por ejemplo, NH_4OH , NH_3 , u otros sustitutos de amoníaco, en presencia de un agente activador de ácido carboxílico como se describe en el esquema 2 anterior.

El subgrupo de compuestos de fórmula XIX, en donde Q es Q_a , en la que R_3 , R_4 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula XIX- Q_a . Tales compuestos de fórmula XIX- Q_a

-70-

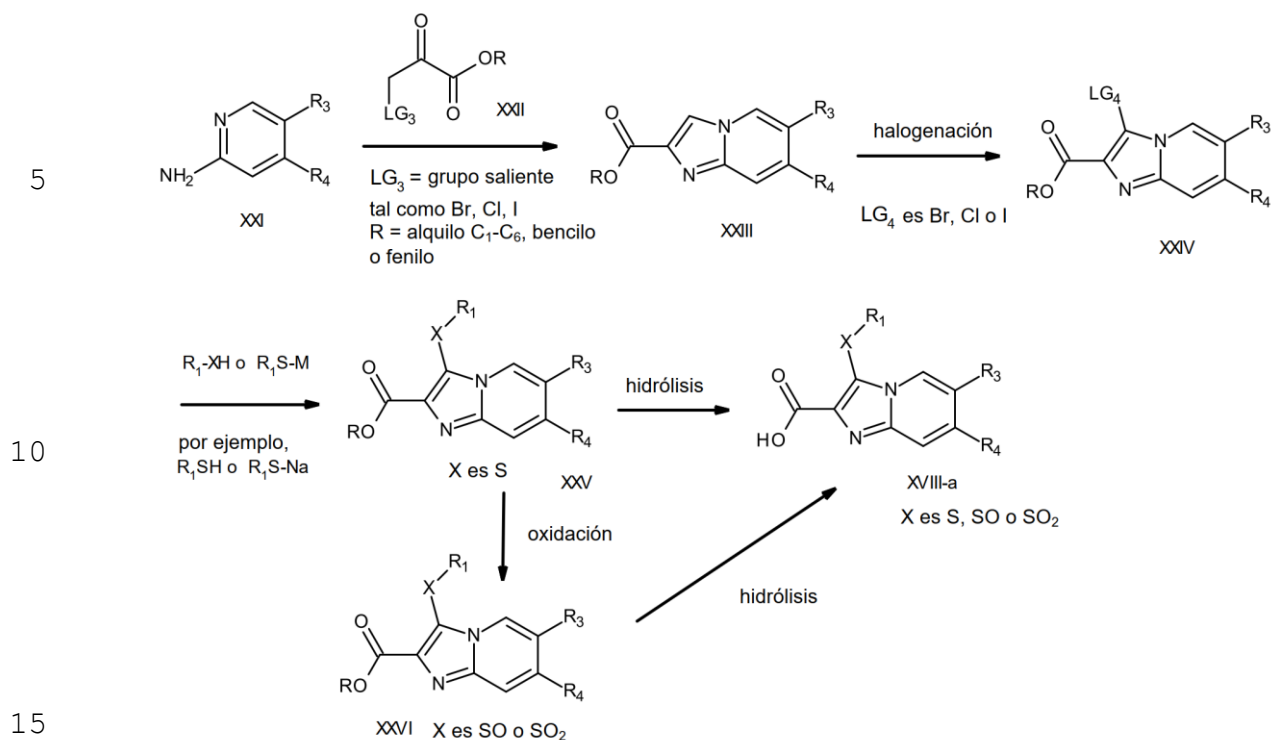


en donde

R_3 , R_4 , R_1 y X son como se definen en la fórmula I anterior, son novedosos, especialmente desarrollados para la preparación de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención y, por lo tanto, representan un objeto adicional de la invención. Las preferencias y realizaciones preferidas de los sustituyentes de los compuestos de fórmula I también son válidas para los compuestos de fórmula XIX-Qa. Lo más preferentemente, X es SO_2 , R_1 es etilo y R_3/R_4 son como se describen en la Tabla Q.

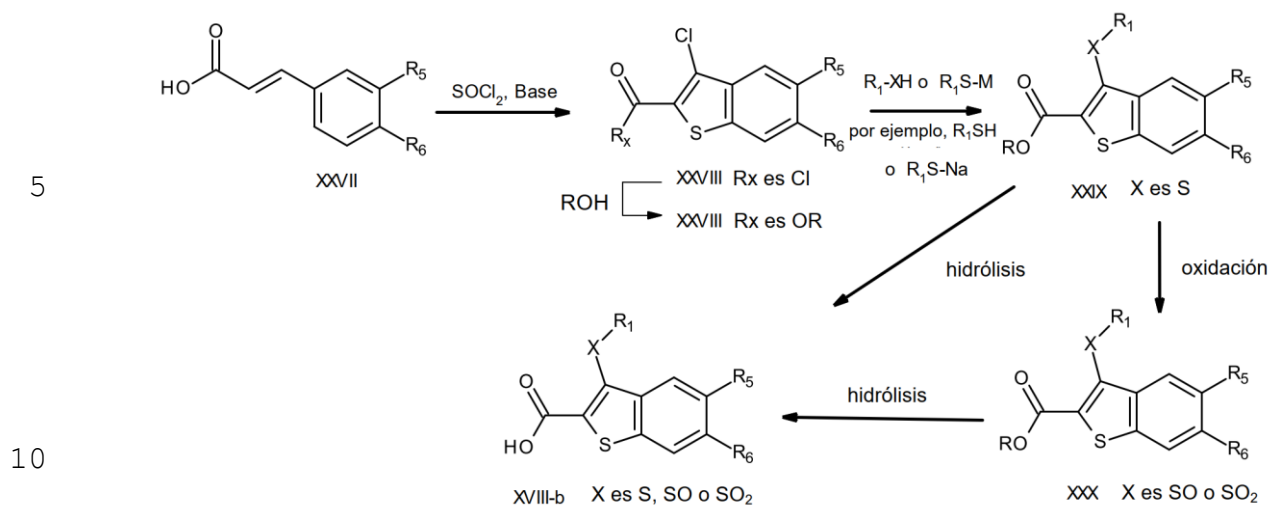
El subgrupo de compuestos de fórmula XVIII, en donde Q es Qa , en la que R_3 , R_4 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula XVIII-a (esquema 8). Tales compuestos de fórmula XVIII-a son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse siguiendo el esquema 8 usando métodos y condiciones análogas como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2017/061497, WO2018/052136, WO2019/201921, WO2019/175046, WO2019/068572.

Esquema 8:



El subgrupo de compuestos de fórmula XVIII, en donde Q es Qb, en la que R₅, R₆, X y R₁ son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula XVIII-b (esquema 9). Tales compuestos de fórmula XVIII-b se conocen en la bibliografía o pueden prepararse siguiendo el esquema 9 usando métodos y condiciones análogas como se describe en, por ejemplo, los documentos WO2016/142327, WO2017/001311, Organic & Biomolecular Chemistry 2016, 14(3):895-904, Future Medicinal Chemistry 2017, 9(5):443-468, J. Org. Chem. 1975, 40(21), 3037-3045 y Bioorganic Chemistry 2017, 72:102-115.

Esquema 9:



El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I anterior y en donde Q se define como Qa, en la que R₃, R₄, X y R₁ son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qa (esquema 10).

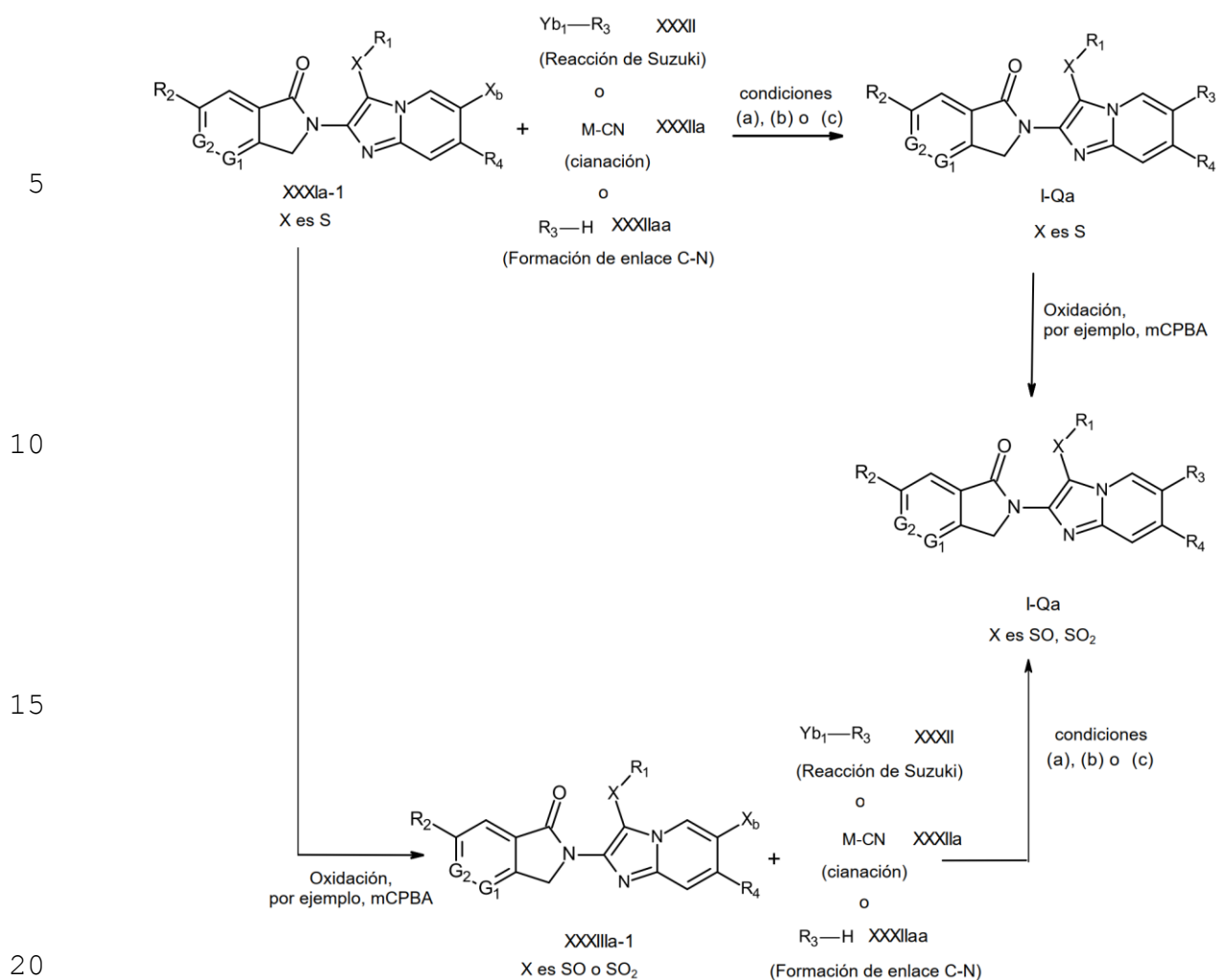
15

20

25

30

Esquema 10:



(a) Reacción de Suzuki: Cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(b) Cianación: Reactivo de cianación (por ejemplo, NaCN, Zn(CN)₂, K₄[Fe(CN)₆], cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(c) Formación de enlace C-N: Base opcional (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), presencia opcional de catalizador de cobre o paladio, aditivo opcional (tal como N,N'-dimetiletilendiamina), ligando opcional (tal como Xantphos), disolvente (por ejemplo, dioxano, piridina o N,N-dimetilformamida DMF), 25-180 °C.

En la situación particular en el esquema 10 cuando R₃ es -N(R₇)COR₈, en donde R₇ y R₈ son como se definen en la fórmula I, entonces los compuestos de fórmula I-Qa, en donde X es SO o SO₂, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXXIIa-1, en donde R₁, R₂, G₁, G₂ y R₄ son como se definen en la fórmula I, y en la que X es SO

-74-

o SO_2 , y en donde X_b es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente cloro o bromo) o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, por reacción (formación de enlace C-N) con un reactivo $\text{R}_3\text{-H}$ (XXXIIaa) equivalente a $\text{HN}(\text{R}_7)\text{COR}_8$, en donde R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I. Tal reacción se realiza en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, en un disolvente inerte, tal como tolueno, dimetilformamida DMF, N-metil pirrolidona NMP, dimetilsulfóxido DMSO, dioxano, tetrahidrofurano THF y similares, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, acetato de paladio (II), bis(dibencilidenacetona) paladio(0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) o tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, opcionalmente en forma de un aducto de cloroformo), o un precatalizador de paladio, tal como, por ejemplo, *terc*-BuBrettPhos Pd G3 [metanosulfonato de (2-Di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) o BrettPhos Pd G3 [metanosulfonato de (2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'- triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), y opcionalmente en presencia de un ligando, por ejemplo, SPhos, *t*-BuBrettPhos o Xantphos, a temperaturas entre 60-120 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas.

En la situación particular dentro del esquema 10 cuando R_3 es $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, en donde R_7 es como se define en la fórmula I, entonces los compuestos de fórmula I-Q_a, en donde X es SO o SO_2 , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXXIIIa-1, en donde R_1 , R_2 , G_1 , G_2 y

R_4 son como se definen en la fórmula I, y en la que X es SO o SO_2 , y en donde Xb es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente cloro o bromo) o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, por reacción (formación de enlace C-N) con un reactivo R_3-H (XXXIIa) equivalente a $HN(R_7)_2$ o una sal del mismo (tal como una sal de hidroháluro, preferentemente una sal clorhidrato o bromhidrato o una sal de ácido trifluoroacético o cualquier otra sal equivalente), en donde R_7 es como se define en la fórmula I. Tal reacción se realiza comúnmente en un disolvente inerte tal como alcoholes, amidas, ésteres, éteres, nitrilos y agua; se prefieren particularmente metanol, etanol, 2,2,2-trifluoroetanol, propanol, isopropanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno, agua o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0-150 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas o condiciones presurizadas usando un autoclave, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre, tal como polvo de cobre, yoduro de cobre (I) o sulfato de cobre (opcionalmente en forma de hidrato) o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de un ligando, por ejemplo, ligandos de diamina (por ejemplo, N,N'-dimetiletilendiamina o *trans*-ciclohexildiamina) o dibencilidenoacetona (dba), o 1,10-fenantrolina, y opcionalmente en presencia de una base tal como fosfato de potasio.

Los reactivos $HN(R_7)_2$ o $HN(R_7)COR_8$, en donde R_7 y R_8 son como se definen en la fórmula I, se conocen, están

disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos por un experto en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I-Qa, en donde X es SO o SO₂, pueden prepararse por una reacción de Suzuki, que implica, por ejemplo, hacer reaccionar compuestos de fórmula XXXIIa-1, en donde R₁, R₂, G₁, G₂ y R₄ son como se definen en la fórmula I, y en la que X es SO o SO₂, y en donde X_b es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente cloro o bromo) o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, con compuestos de fórmula (XXXII), en donde R₃ es como se define en la fórmula I, y en donde Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado de boro,, tal como, por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b1} pueden formar junto con el átomo de boro un anillo de cinco miembros, como, por ejemplo, un éster pinacol borónico. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador a base de paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloro-paladio-diclorometano (complejo 1:1) o cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos paladaciclo), en presencia de una base, como carbonato de sodio, fosfato de tripotasio o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetil-formamida, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o de dioxano/agua o de tolueno/agua, preferentemente bajo atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción o la reacción se puede

realizar con irradiación de microondas. Tales reacciones de Suzuki las conocen bien los expertos en la técnica y se han revisado, por ejemplo, en J.Organomet. Chem. 576, 1999, 147-168.

5 Cuando R_3 es un grupo ciano, entonces los compuestos de fórmula I-Q_a, en donde X es SO o SO₂, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXXIIIa-1, en donde R_1 , R_2 , G_1 , G_2 y R_4 son como se definen en la fórmula I, y en la que X es SO o SO₂, y en donde X_b es un grupo saliente como,
10 por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente cloro o bromo) o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, por reacción con M-CN XXXIIa, en donde M es un metal coordinado con el cianuro. Ejemplos de reactivo de cianuración incluyen NaCN, Zn(CN)₂,
15 ferrocianuro de potasio, entre otros. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador a base de paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloro-paladio-diclorometano (complejo 1:1) o cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-
20 bifenil)]paladio (II) (XPhos paladaciclo), en presencia de una base, como carbonato de sodio, fosfato de tripotasio o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetil-formamida, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o
25 de dioxano/agua o de tolueno/agua, preferentemente bajo atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción o la reacción se puede
30 realizar con irradiación de microondas. Tales reacciones se conocen bien por los expertos en la técnica y se describen,

por ejemplo, en Org. Lett. 2011, 13:648-651, J. Org. Chem. 2017, 82:7040-7044.

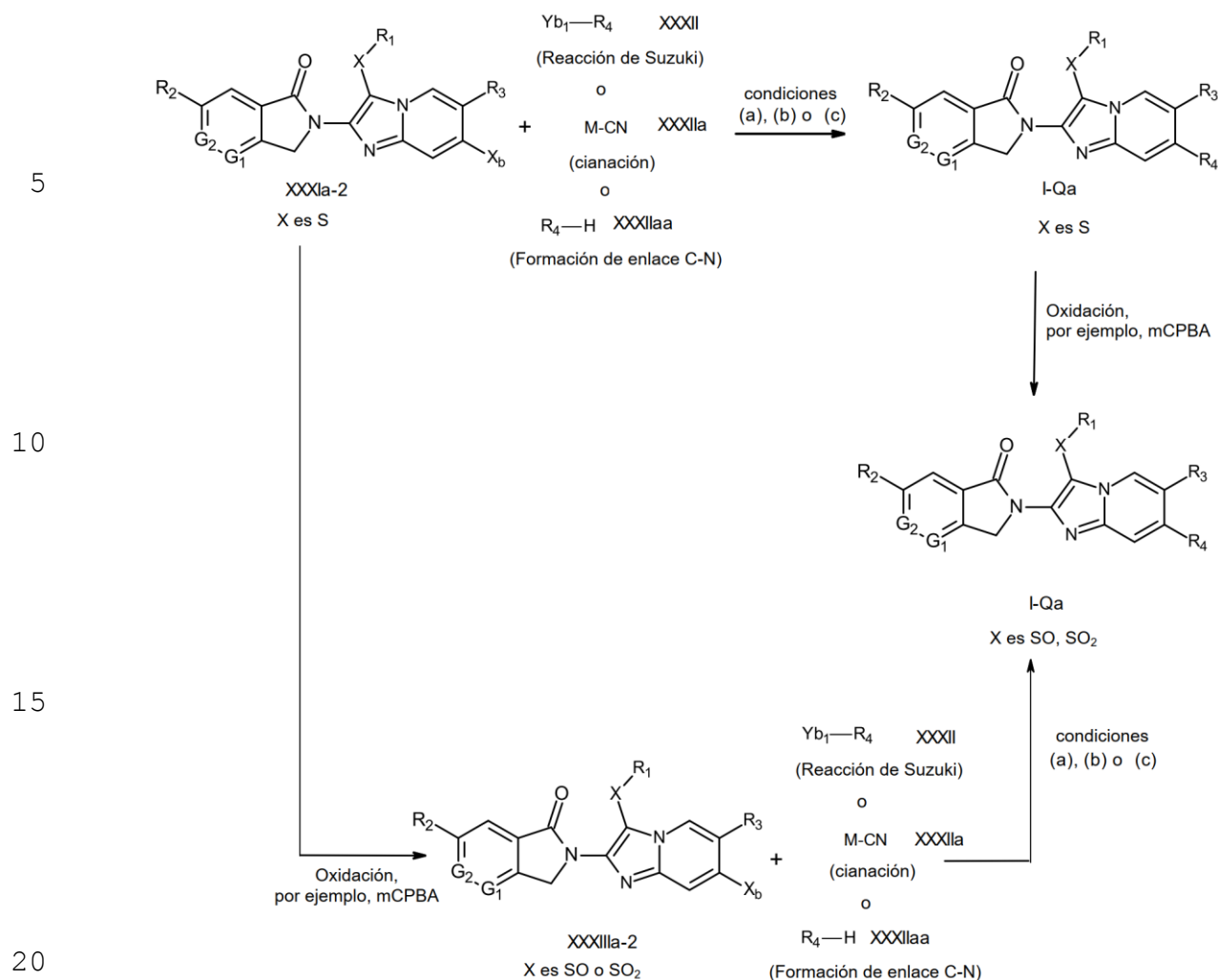
La oxidación de compuestos de fórmula XXXIa-1, en donde R_1 , R_2 , G_1 , G_2 y R_4 son como se definen en la fórmula I, y en la que X es S, y en donde X_b es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente cloro o bromo) o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, con un agente oxidante adecuado, en compuestos de fórmula XXXIIIa-1, en donde X es SO o SO₂, se puede lograr en las condiciones ya descritas anteriormente.

Un gran número de compuestos de la fórmula (XXXII), (XXXIIa) y (XXXIIaa) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los expertos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I-Qa, en donde X es SO o SO₂, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXXIa-1, en donde X es S (sulfuro) implicando la misma química que se describió anteriormente, pero cambiando el orden de las etapas (es decir realizando la secuencia XXXIa-1 (X es S) a I-Qa (X es S) por medio de Suzuki, cianación o formación de enlace C-N, seguido por una etapa de oxidación para formar I-Qa (X es SO o SO₂).

El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior y en donde Q se define como Qa, en la que R_3 , R_4 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qa (esquema 11).

Esquema 11:



(a) Reacción de Suzuki: Cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(b) Cianación: Reactivo de cianación (por ejemplo, NaCN, Zn(CN)₂, K₄[Fe(CN)₆], cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(c) Formación de enlace C-N: Base opcional (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), presencia opcional de catalizador de cobre o paladio, aditivo opcional (tal como N,N'-dimetiletilendiamina), ligando opcional (tal como Xantphos), disolvente (por ejemplo, dioxano, piridina o N,N-dimetilformamida DMF), 25-180 °C.

La química descrita anteriormente en el esquema 10 para proporcionar compuestos de fórmula I-Qa a partir de compuestos de fórmula XXXIa-1, puede aplicarse de manera análoga (esquema 11) para la preparación de compuestos de fórmula I-Qa a partir de compuestos de fórmula XXXIa-2, en

donde todas las definiciones de sustituyentes definidas anteriormente siguen siendo válidas.

El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y en donde Q se define como Qb, en la que R_5 , R_6 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qb (esquema 12).

10

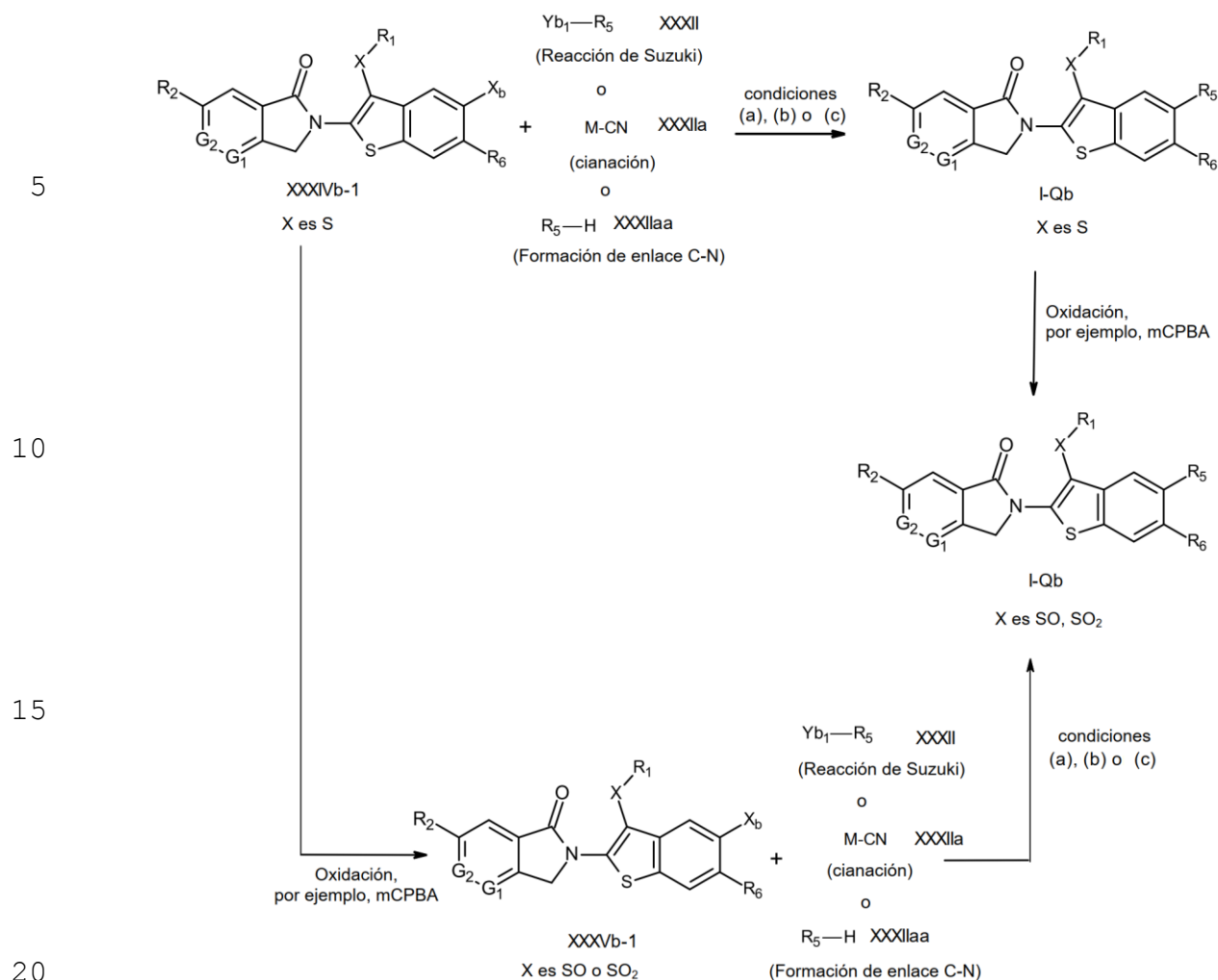
15

20

25

30

Esquema 12:



(a) Reacción de Suzuki: Cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(b) Cianación: Reactivo de cianación (por ejemplo, NaCN, Zn(CN)₂, K₄[Fe(CN)₆], cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(c) Formación de enlace C-N: Base opcional (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), presencia opcional de catalizador de cobre o paladio, aditivo opcional (tal como N,N'-dimetiletilendiamina), ligando opcional (tal como Xantphos), disolvente (por ejemplo, dioxano, piridina o N,N-dimetilformamida DMF), 25-180 °C.

La química descrita previamente en el esquema 10 para proporcionar compuestos de fórmula I-Qa a partir de compuestos de fórmula XXXIa-1, puede aplicarse de manera análoga (esquema 12) para la preparación de compuestos de fórmula I-Qb a partir de compuestos de fórmula XXXIVb-1, en

donde todas las definiciones de sustituyentes definidas anteriormente siguen siendo válidas.

El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I anterior, y en donde Q se define como Qb, en la que R_5 , R_6 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qb (esquema 13).

10

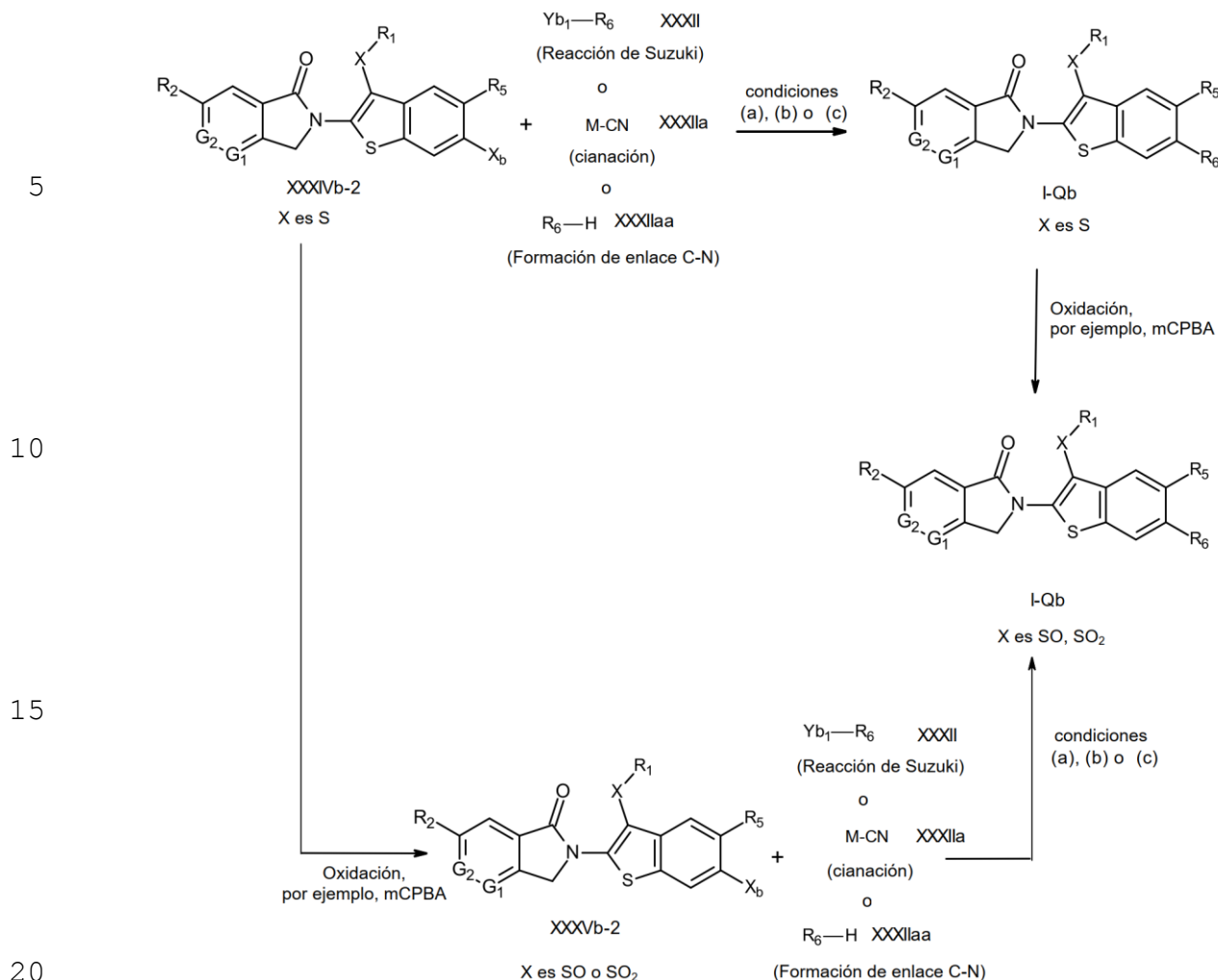
15

20

25

30

Esquema 13:



(a) Reacción de Suzuki: Cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

(b) Cianación: Reactivo de cianación (por ejemplo, NaCN, Zn(CN)₂, K₄[Fe(CN)₆], cat. de Pd (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂), base (por ejemplo, Na₂CO₃), disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua), 25-180 °C.

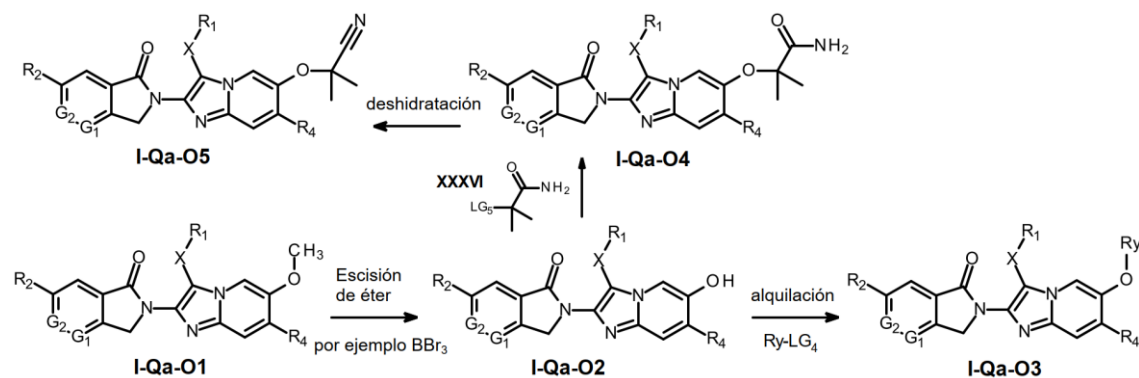
(c) Formación de enlace C-N: Base opcional (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), presencia opcional de catalizador de cobre o paladio, aditivo opcional (tal como N,N'-dimetiletilendiamina), ligando opcional (tal como Xantphos), disolvente (por ejemplo, dioxano, piridina o N,N-dimetilformamida DMF), 25-180 °C.

La química descrita previamente en el esquema 11 para proporcionar compuestos de fórmula I-Qa a partir de compuestos de fórmula XXXIa-2, puede aplicarse de manera análoga (esquema 13) para la preparación de compuestos de fórmula I-Qb a partir de compuestos de fórmula XXXIVb-2, en

donde todas las definiciones de sustituyentes definidas anteriormente siguen siendo válidas.

El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I y en donde Q se define como Qa, en la que R_4 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, y en donde R_3 es alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_6 , puede definirse como compuestos de fórmula I-Qa-03, en donde R_y es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_6 (esquema 14). De forma similar, el subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I y en donde Q se define como Qa, en la que R_4 , X y R_1 son como se definen en la fórmula I, y en donde R_3 es 1-ciano-1-metil-etoxi, puede definirse como compuestos de fórmula I-Qa-05.

Esquema 14:



Los compuestos de fórmula I-Qa-03, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, y en la que R_y es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_6 , pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula I-Qa-02, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, con reactivos alquilantes de fórmula R_y-LG_4 , en donde R_y es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_6 y LG_4 es un halógeno, preferentemente yodo, bromo o cloro (o un grupo saliente pseudohalógeno, tal como un triflato), en presencia de una

base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente inerte tal como dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a temperaturas entre 0 °C y 120 °C, preferentemente entre 20 °C y 80 °C, como se describe, por ejemplo, en el documento W018/197315. Conocido por un experto en la técnica, el reactivo alquilante de fórmula Ry-LG₄ se puede reemplazar por 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (y similares) como agente difluorometilante cuando se realiza una difluorometilación para generar compuestos de fórmula I-Qa-O3, en donde Ry es CHF₂.

Los compuestos de fórmula I-Qa-O2, en donde R₄, X, R₁, G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse mediante escisión con éter (O-desmetilación) de compuestos de fórmula I-Qa-O1, en donde R₄, X, R₁, G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I, en presencia de bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno en ácido acético o ácido bromhídrico o yodhídrico concentrado o, como alternativa, en presencia de un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro BBr₃, en un disolvente inerte, tal como pentano, hexano o diclorometano, y a temperaturas entre -80 °C y 40 °C, preferentemente entre -20 °C y 30 °C, como se describe, por ejemplo, en Organic Syntheses 49:13.; Collective Volumen, 5, pág. 412.

Los compuestos de fórmula I-Qa-O1, en donde R₄, X, R₁, G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I, representan un subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde R₄, X, R₁, G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I, y en la que R₃ es -OCH₃. Tales compuestos de fórmula I-Qa-O1 pueden prepararse mediante métodos ya descritos anteriormente en el presente documento.

Los reactivos de fórmula R_y-LG_4 , en donde R_y es alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_6 y LG_4 es un halógeno, preferentemente yodo, bromo o cloro (o un grupo saliente pseudohalógeno, tal como un triflato), y sustitutos del mismo, tal como 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio, se conocen, están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

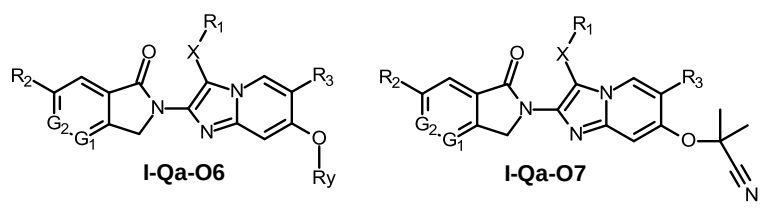
Los compuestos de fórmula I-Qa-05, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse (esquema 14) en condiciones de deshidratación haciendo reaccionar compuestos de fórmula I-Qa-04, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, con un agente deshidratante tal como ácido trifluoroacético, anhídrido trifluoroacético, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 0 °C y 180 °C, preferentemente entre 5 °C y 80 °C, como se describe, por ejemplo, en el documento WO20/084075.

Los compuestos de fórmula I-Qa-04, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula I-Qa-02, en donde R_4 , X, R_1 , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, con reactivos de fórmula XXXVI, en donde LG_5 es un grupo saliente halógeno, tal como yodo, bromo o cloro (preferentemente bromo), en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, hidruro de sodio, carbonato de potasio o cesio, en un disolvente

adecuado, tal como acetona, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, a temperaturas entre -10 °C y 100 °C, preferentemente entre 0 °C y 80 °C, como se describe, por ejemplo, en el documento WO20/084075.

Los reactivos de fórmula XXXVI, en donde LG₅ es un grupo saliente halógeno, tal como yodo, bromo o cloro (preferentemente bromo), se conocen, están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Se pueden aplicar consideraciones similares a las mostradas en el esquema 14 cuando se intervienen los sustituyentes en las posiciones R₃ y R₄ para proporcionar los compuestos isoméricos de fórmula I-Qa-06 y I-Qa-07,



en donde todas las definiciones de sustituyentes mencionadas previamente siguen siendo válidas.

Los reactantes pueden hacerse reaccionar en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, acetatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o alquilsililamidas, alquilaminas, alquilendiaminas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos,

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

Los 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 estos. Si la reacción se realiza en presencia de una base, las bases que se emplean en exceso, tales como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

Las reacciones se realizan ventajosamente a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +140 °C, preferentemente de aproximadamente -30 °C a aproximadamente +100 °C, en muchos casos en el intervalo comprendido entre temperatura ambiente y aproximadamente +80 °C.

Un compuesto de fórmula I se puede convertir de una manera conocida *per se* en otro compuesto de fórmula I,

reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de partida de fórmula I de una manera habitual por otro u otros sustituyentes de acuerdo con la invención y mediante posmodificación de compuestos con reacciones tales como oxidación, alquilación, reducción, acilación y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

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 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.

Las sales de compuestos de fórmula I se pueden preparar de un modo conocido *per se*. Por lo tanto, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácidos de los 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 intercambiador de iones adecuado.

Las sales de compuestos de fórmula I se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos I libres, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo de intercambio de iones adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.

Se pueden convertir las sales de los compuestos de fórmula I de una forma conocida per se en otras sales de los compuestos de fórmula I, sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, 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 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 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 ejemplo, en forma de isómeros puros tales como enantiómeros y/o diastereómeros o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que estén presentes en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que sean posibles, y se debe interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo

en 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, 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, 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 conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona quirales, donde únicamente un enantiómero forma el complejo o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido 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 sus diferentes solubilidades para dar 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 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 partida que tengan una estereoquímica adecuada.

Se pueden preparar N-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H₂O₂/urea en presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido 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.

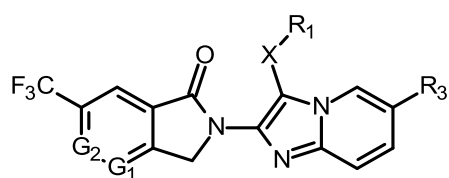
Es conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero biológicamente más eficaz, por ejemplo, el enantiómero o diastereómero o mezcla de isómeros, por ejemplo, una mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros, si los componentes individuales tienen una actividad biológica diferente.

Los compuestos de fórmula I y, cuando proceda, los tautómeros de los mismos, 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 acuerdo con las siguientes Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12,

F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18 a continuación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y muestran compuestos de fórmula I preferidos.

Las Tablas A-1 a A-12 a continuación ilustran compuestos específicos de la invención.



(Ia-Qa)

La Tabla A-1 proporciona 17 compuestos A-1.001 a A-1.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

Tabla Y: Definiciones de sustituyentes de R_3 :

Índice	R_3
1	H
2	Me
3	CF_3
4	CN
5	$-N(CH_3)COCH_3$
6	$-NHCOCH_3$
7	$-OMe$
8	$-OCH_2CF_3$
9	$-O-iPr$
10	

Índice	R_3
11	
12	
13	Br
14	$-OCHF_2$
15	$-OCH_2CHF_2$
16	CF_2CH_3
17	

La Tabla A-2 proporciona 17 compuestos A-2.001 a A-2.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

5 La Tabla A-3 proporciona 17 compuestos A-3.001 a A-3.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla A-4 proporciona 17 compuestos A-4.001 a A-4.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

10 La Tabla A-5 proporciona 17 compuestos A-5.001 a A-5.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

15 La Tabla A-6 proporciona 17 compuestos A-6.001 a A-6.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla A-7 proporciona 17 compuestos A-7.001 a A-7.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

20 La Tabla A-8 proporciona 17 compuestos A-8.001 a A-8.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

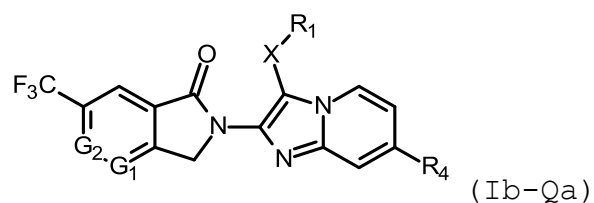
La Tabla A-9 proporciona 17 compuestos A-9.001 a A-9.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_3 es como se define en la Tabla Y.

25 La Tabla A-10 proporciona 17 compuestos A-10.001 a A-10.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

30 La Tabla A-11 proporciona 17 compuestos A-11.001 a A-11.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla A-12 proporciona 17 compuestos A-12.001 a A-12.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

Las Tablas B-1 a B-12 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla B-1 proporciona 17 compuestos B-1.001 a B-1.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es S y R_4 es como se define en la Tabla Z.

Tabla Z: Definiciones de sustituyentes de R_4 :

Índice	R_4
1	H
2	Me
3	CF_3
4	CN
5	$-N(CH_3)COCH_3$
6	$-NHCOCH_3$
7	$-OMe$
8	$-OCH_2CF_3$
9	$-O-iPr$
10	

Índice	R_4
11	
12	
13	Br
14	$-OCHF_2$
15	$-OCH_2CHF_2$
16	CF_2CH_3
17	

La Tabla B-2 proporciona 17 compuestos B-2.001 a B-2.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO y R_4 es como se define en la Tabla Z.

5 La Tabla B-3 proporciona 17 compuestos B-3.001 a B-3.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla B-4 proporciona 17 compuestos B-4.001 a B-4.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es S y R_4 es como se define en la Tabla Z.

10 La Tabla B-5 proporciona 17 compuestos B-5.001 a B-5.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO y R_4 es como se define en la Tabla Z.

15 La Tabla B-6 proporciona 17 compuestos B-6.001 a B-6.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es N, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla B-7 proporciona 17 compuestos B-7.001 a B-7.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es S y R_4 es como se define en la Tabla Z.

20 La Tabla B-8 proporciona 17 compuestos B-8.001 a B-8.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO y R_4 es como se define en la Tabla Z.

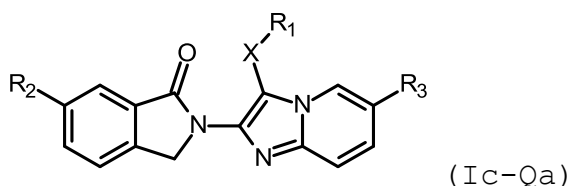
La Tabla B-9 proporciona 17 compuestos B-9.001 a B-9.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es N, R_1 es etilo, X es SO₂ y R_4 es como se define en la Tabla Z.

25 La Tabla B-10 proporciona 17 compuestos B-10.001 a B-10.017 de fórmula Ia-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es S y R_4 es como se define en la Tabla Z.

30 La Tabla B-11 proporciona 17 compuestos B-11.001 a B-11.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla B-12 proporciona 17 compuestos B-12.001 a B-12.017 de fórmula Ib-Qa, en donde G_1 es CH, G_2 es CH, R_1 es etilo, X es SO_2 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

Las Tablas C-1 a C-18 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla C-1 proporciona 17 compuestos C-1.001 a C-1.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SCF_3 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-2 proporciona 17 compuestos C-2.001 a C-2.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SCF_3 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-3 proporciona 17 compuestos C-3.001 a C-3.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SCF_3 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-4 proporciona 17 compuestos C-4.001 a C-4.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-5 proporciona 17 compuestos C-5.001 a C-5.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-6 proporciona 17 compuestos C-6.001 a C-6.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-7 proporciona 17 compuestos C-7.001 a C-7.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-8 proporciona 17 compuestos C-8.001 a C-8.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

5 La Tabla C-9 proporciona 17 compuestos C-9.001 a C-9.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es SO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-10 proporciona 17 compuestos C-10.001 a C-10.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OSO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

10 La Tabla C-11 proporciona 17 compuestos C-11.001 a C-11.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OSO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

15 La Tabla C-12 proporciona 17 compuestos C-12.001 a C-12.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OSO_2CF_3 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-13 proporciona 17 compuestos C-13.001 a C-13.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCF_3 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

20 La Tabla C-14 proporciona 17 compuestos C-14.001 a C-14.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCF_3 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

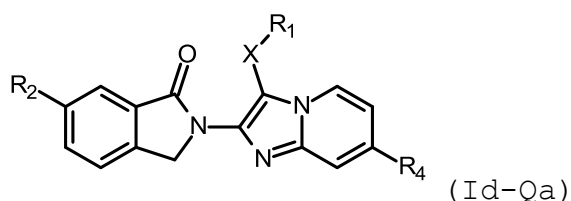
La Tabla C-15 proporciona 17 compuestos C-15.001 a C-15.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCF_3 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

25 La Tabla C-16 proporciona 17 compuestos C-16.001 a C-16.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCHF_2 , R_1 es etilo, X es S y R_3 es como se define en la Tabla Y.

30 La Tabla C-17 proporciona 17 compuestos C-17.001 a C-17.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCHF_2 , R_1 es etilo, X es SO y R_3 es como se define en la Tabla Y.

La Tabla C-18 proporciona 17 compuestos C-18.001 a C-18.017 de fórmula Ic-Qa, en donde R_2 es OCHF_2 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_3 es como se define en la Tabla Y.

Las Tablas D-1 a D-18 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla D-1 proporciona 17 compuestos D-1.001 a D-1.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es SCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-2 proporciona 17 compuestos D-2.001 a D-2.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es SOCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-3 proporciona 17 compuestos D-3.001 a D-3.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es SO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-4 proporciona 17 compuestos D-4.001 a D-4.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es OSO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-5 proporciona 17 compuestos D-5.001 a D-5.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es OCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-6 proporciona 17 compuestos D-6.001 a D-6.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es SCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-7 proporciona 17 compuestos D-7.001 a D-7.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es SOCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-8 proporciona 17 compuestos D-8.001 a D-8.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es SO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

5 La Tabla D-9 proporciona 17 compuestos D-9.001 a D-9.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es OSO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-10 proporciona 17 compuestos D-10.001 a D-10.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es OCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

10 La Tabla D-11 proporciona 17 compuestos D-11.001 a D-11.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es SCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

15 La Tabla D-12 proporciona 17 compuestos D-12.001 a D-12.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es SOCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-13 proporciona 17 compuestos D-13.001 a D-13.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es SO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

20 La Tabla D-14 proporciona 17 compuestos D-14.001 a D-14.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es OSO_2CF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

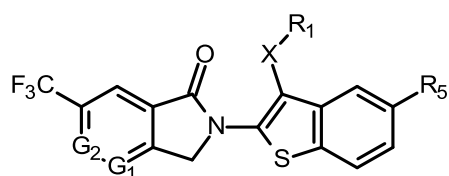
La Tabla D-15 proporciona 17 compuestos D-15.001 a D-15.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es OCF_3 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

25 La Tabla D-16 proporciona 17 compuestos D-16.001 a D-16.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es S, R_2 es OCHF_2 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

30 La Tabla D-17 proporciona 17 compuestos D-17.001 a D-17.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO, R_2 es OCHF_2 y R_4 es como se define en la Tabla Z.

La Tabla D-18 proporciona 17 compuestos D-18.001 a D-18.017 de fórmula Id-Qa, en donde R_1 es etilo, X es SO_2 , R_2 es $OCHF_2$ y R_4 es como se define en la Tabla Z.

Las Tablas E-1 a E-12 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



(Ia-Qb)

La Tabla E-1 proporciona 17 compuestos E-1.001 a E-1.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, G_1 es N, G_2 es N y R_5 es como se define en la Tabla V.

Tabla V: Definiciones de sustituyentes de R_5 :

Índice	R_5
1	H
2	Me
3	CF_3
4	CN
5	$-N(CH_3)COCH_3$
6	$-NHCOCH_3$
7	$-OMe$
8	$-OCH_2CF_3$
9	$-O-iPr$
10	

Índice	R_5
11	
12	
13	Br
14	$-OCHF_2$
15	$-OCH_2CHF_2$
16	CF_2CH_3
17	

La Tabla E-2 proporciona 17 compuestos E-2.001 a E-2.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

5 La Tabla E-3 proporciona 17 compuestos E-3.001 a E-3.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla E-4 proporciona 17 compuestos E-4.001 a E-4.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

10 La Tabla E-5 proporciona 17 compuestos E-5.001 a E-5.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es N y R₅ es como se define en la Tabla V.

15 La Tabla E-6 proporciona 17 compuestos E-6.001 a E-6.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla E-7 proporciona 17 compuestos E-7.001 a E-7.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₅ es como se define en la Tabla V.

20 La Tabla E-8 proporciona 17 compuestos E-8.001 a E-8.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

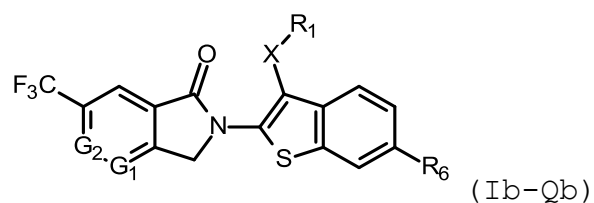
La Tabla E-9 proporciona 17 compuestos E-9.001 a E-9.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es N y R₅ es como se define en la Tabla V.

25 La Tabla E-10 proporciona 17 compuestos E-10.001 a E-10.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

30 La Tabla E-11 proporciona 17 compuestos E-11.001 a E-11.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla E-12 proporciona 17 compuestos E-12.001 a E-12.017 de fórmula Ia-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₅ es como se define en la Tabla V.

Las Tablas F-1 a F-12 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla F-1 proporciona 17 compuestos F-1.001 a F-1.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

Tabla W: Definiciones de sustituyentes de R₆:

Índice	R ₆
1	H
2	Me
3	CF ₃
4	CN
5	-N(CH ₃)COCH ₃
6	-NHCOCH ₃
7	-OMe
8	-OCH ₂ CF ₃
9	-O- <i>i</i> Pr
10	

Índice	R ₆
11	
12	
13	Br
14	-OCHF ₂
15	-OCH ₂ CHF ₂
16	CF ₂ CH ₃
17	

La Tabla F-2 proporciona 17 compuestos F-2.001 a F-2.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

5 La Tabla F-3 proporciona 17 compuestos F-3.001 a F-3.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla F-4 proporciona 17 compuestos F-4.001 a F-4.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

10 La Tabla F-5 proporciona 17 compuestos F-5.001 a F-5.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

15 La Tabla F-6 proporciona 17 compuestos F-6.001 a F-6.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla F-7 proporciona 17 compuestos F-7.001 a F-7.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

20 La Tabla F-8 proporciona 17 compuestos F-8.001 a F-8.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

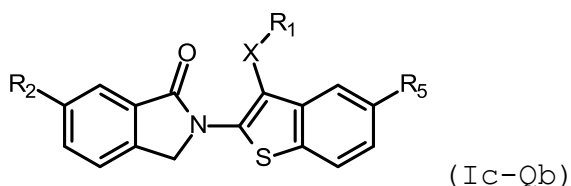
La Tabla F-9 proporciona 17 compuestos F-9.001 a F-9.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

25 La Tabla F-10 proporciona 17 compuestos F-10.001 a F-10.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es N, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

30 La Tabla F-11 proporciona 17 compuestos F-11.001 a F-11.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es N y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla F-12 proporciona 17 compuestos F-12.001 a F-12.017 de fórmula Ib-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, G₁ es CH, G₂ es CH y R₆ es como se define en la Tabla W.

Las Tablas G-1 a G-18 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla G-1 proporciona 17 compuestos G-1.001 a G-1.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, R₂ es SCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-2 proporciona 17 compuestos G-2.001 a G-2.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, R₂ es SOCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-3 proporciona 17 compuestos G-3.001 a G-3.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, R₂ es SO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-4 proporciona 17 compuestos G-4.001 a G-4.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, R₂ es OSO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-5 proporciona 17 compuestos G-5.001 a G-5.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es S, R₁ es etilo, R₂ es OCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-6 proporciona 17 compuestos G-6.001 a G-6.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es SCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-7 proporciona 17 compuestos G-7.001 a G-7.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es SOCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-8 proporciona 17 compuestos G-8.001 a G-8.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es SO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

5 La Tabla G-9 proporciona 17 compuestos G-9.001 a G-9.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es OSO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-10 proporciona 17 compuestos G-10.001 a G-10.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es OCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

10 La Tabla G-11 proporciona 17 compuestos G-11.001 a G-11.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

15 La Tabla G-12 proporciona 17 compuestos G-12.001 a G-12.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SOCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-13 proporciona 17 compuestos G-13.001 a G-13.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

20 La Tabla G-14 proporciona 17 compuestos G-14.001 a G-14.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es OSO₂CF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

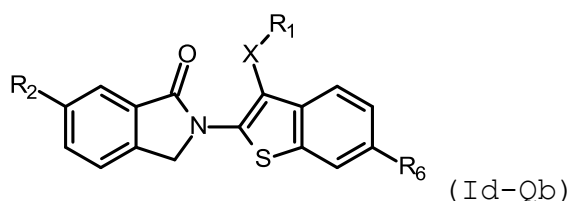
La Tabla G-15 proporciona 17 compuestos G-15.001 a G-15.017 de fórmula Ic-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es OCF₃ y R₅ es como se define en la Tabla V.

25 La Tabla G-16 proporciona 17 compuestos G-16.001 a G-16.017 de fórmula Ic-Qb, en donde R₂ es OCHF₂, R₁ es etilo, X es S y R₅ es como se define en la Tabla V.

30 La Tabla G-17 proporciona 17 compuestos G-17.001 a G-17.017 de fórmula Ic-Qb, en donde R₂ es OCHF₂, R₁ es etilo, X es SO y R₅ es como se define en la Tabla V.

La Tabla G-18 proporciona 17 compuestos G-18.001 a G-18.017 de fórmula Ic-Qb, en donde R_2 es OCHF_2 , R_1 es etilo, X es SO_2 y R_5 es como se define en la Tabla V.

Las Tablas H-1 a H-18 a continuación ilustran compuestos específicos adicionales de la invención.



La Tabla H-1 proporciona 17 compuestos H-1.001 a H-1.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, R_2 es SCF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-2 proporciona 17 compuestos H-2.001 a H-2.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, R_2 es SOCF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-3 proporciona 17 compuestos H-3.001 a H-3.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, R_2 es SO_2CF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-4 proporciona 17 compuestos H-4.001 a H-4.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, R_2 es OSO_2CF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-5 proporciona 17 compuestos H-5.001 a H-5.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es S, R_1 es etilo, R_2 es OCF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-6 proporciona 17 compuestos H-6.001 a H-6.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO, R_1 es etilo, R_2 es SCF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-7 proporciona 17 compuestos H-7.001 a H-7.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO, R_1 es etilo, R_2 es SOCF_3 y R_6 es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-8 proporciona 17 compuestos H-8.001 a H-8.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es SO₂CF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

5 La Tabla H-9 proporciona 17 compuestos H-9.001 a H-9.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es OSO₂CF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-10 proporciona 17 compuestos H-10.001 a H-10.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO, R₁ es etilo, R₂ es OCF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

10 La Tabla H-11 proporciona 17 compuestos H-11.001 a H-11.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SCF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

15 La Tabla H-12 proporciona 17 compuestos H-12.001 a H-12.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SOCF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-13 proporciona 17 compuestos H-13.001 a H-13.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es SO₂CF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

20 La Tabla H-14 proporciona 17 compuestos H-14.001 a H-14.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es OSO₂CF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-15 proporciona 17 compuestos H-15.001 a H-15.017 de fórmula Id-Qb, en donde X es SO₂, R₁ es etilo, R₂ es OCF₃ y R₆ es como se define en la Tabla W.

25 La Tabla H-16 proporciona 17 compuestos H-16.001 a H-16.017 de fórmula Id-Qb, en donde R₁ es etilo, X es S, R₂ es OCHF₂ y R₆ es como se define en la Tabla W.

30 La Tabla H-17 proporciona 17 compuestos H-17.001 a H-17.017 de fórmula Id-Qb, en donde R₁ es etilo, X es SO, R₂ es OCHF₂ y R₆ es como se define en la Tabla W.

La Tabla H-18 proporciona 17 compuestos H-18.001 a H-18.017 de fórmula Id-Qb, en donde R₁ es etilo, X es SO₂, R₂ es OCHF₂ y R₆ es como se define en la Tabla W.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son principios activos preventivos y/o curativos valiosos en el campo del control de plagas, incluso a bajas tasas de aplicación, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan contra todas o algunas etapas del desarrollo de plagas animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida o acaricida de los principios activos de acuerdo con la invención se puede manifestar directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, la cual se produce inmediatamente o únicamente después de que haya transcurrido cierto tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis o indirectamente, por ejemplo, en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión, donde una buena actividad corresponde a una tasa de destrucción (mortalidad) de al menos un 50 al 60 %.

Ejemplos de las plagas animales mencionadas anteriormente son:

del orden *Acarina*, por ejemplo, *Acalitus* spp, *Aculus* spp, *Acaricalus* spp, *Aceria* spp, *Acarus* siro, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia* spp, *Calipitrimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Dermatophagoides* spp, *Eotetranychus* spp, *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp, *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus* spp, *Ornithodoros*

-110-

spp., Polyphagotarsonus latus, Panonychus spp.,
Phyllocoptruta oleivora, Phytoneus spp.,
Polyphagotarsonemus spp., Psoroptes spp., Rhipicephalus
spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus
5 spp., Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;
del orden *Anoplura*, por ejemplo,
Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp.,
Pemphigus spp. y Phylloxera spp.;
del orden *Coleoptera*, por ejemplo,
10 Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis,
Anthonomus spp., Aphodius spp., Astylus atromaculatus,
Ataenius spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis,
Cerotoma spp., Conoderus spp., Cosmopolites spp., Cotinis
nitida, Curculio spp., Cyclocephala spp., Dermestes spp.,
15 Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp.,
Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei,
Lagria villosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus
spp., Liogenys spp., Maecolaspis spp., Maladera castanea,
Megascelus spp., Meligethes aeneus, Melolontha spp.,
20 Myochrous armatus, Oryzaephilus spp., Otiorhynchus spp.,
Phyllophaga spp., Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes
spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae,
Sitophilus spp., Sitotroga spp., Somaticus spp.,
Sphenophorus spp., Sternechus subsignatus, Tenebrio spp.,
25 Tribolium spp. y Trogoderma spp.;
del orden *Diptera*, por ejemplo,
Aedes spp., Anopheles spp., Antherigona soccata, Bactrocea
oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp., Calliphora
erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomya spp., Culex
30 spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp., Drosophila
melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Geomyza

-111-

tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca
spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp.,
Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit,
Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp, Rivelia
5 quadrifasciata, Scatella spp, Sciara spp., Stomoxys spp.,
Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;
del orden *Hemiptera*, por ejemplo,
Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp, Adelphocoris
lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina,
10 Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis,
Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops
furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp, Euschistus spp.,
Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys,
Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp, Margarodes
15 spp, Murgantia histrionic, Neomegalotomus spp, Nesidiocoris
tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis,
Piesma spp., Piezodorus spp, Rhodnius spp., Sahlbergella
singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp. ,
Thyanta spp , Triatoma spp., Vatica illudens;
20 Acyrthosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera,
Agonoscena targionii, Aleurodicus spp, Aleurocanthus spp,
Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes
brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni,
Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp.,
25 Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp,
Brachycaudus spp, Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp,
Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus
aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana
spectra, Cryptomyzus spp, Cicadulina spp, Coccus
30 hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp, Diaphorina
citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp, Empoasca spp.,

-112-

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

Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp.,
Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatalis,
Archips spp., Argyresthia spp., Argyrotaenia spp.,
Autographa spp., Bucculatrix thurberiella, Busseola fusca,
5 Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp.,
Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia
ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis
spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava,
Crambus spp., Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia
10 leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania
perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias
spp., Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp.,
Estigmene acrea, Etiella zinckinella, Eucosma spp.,
Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia
15 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.,
20 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,
Perileuoptera coffeella, Pseudaletia unipuncta,
25 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.,
30 Trichoplusia ni, Tuta absoluta, y Yponomeuta spp.;
del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

-114-

Damalinae spp. y Trichodectes spp.;
del orden *Orthoptera*, por ejemplo,
Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea
maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla, Periplaneta
5 spp., Scapteriscus spp, y Schistocerca spp.;
del orden *Psocoptera*, por ejemplo,
Liposcelis spp.;
del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,
Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla
10 cheopis;
del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,
Calliothrips phaseoli, Frankliniella spp., Heliothrips spp,
Hercinothrips spp., Parthenothrips spp, Scirtothrips
aurantii, Sericothrips variabilis, Taeniothrips spp.,
15 Thrips spp;
del orden *Thysanura*, por ejemplo, Lepisma saccharina.

Los principios activos de acuerdo con la invención se
pueden emplear para controlar, es decir, contener o
destruir, plagas del tipo mencionado anteriormente que se
20 manifiestan particularmente en plantas, en especial, en
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
25 plantas que se forman posteriormente se mantienen
protegidos contra estas plagas.

Los cultivos objetivo adecuados son, en particular,
cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz,
maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o
30 forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta de
hueso o frutos rojos, tales como manzanas, peras, ciruelas,

-115-

melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos de leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes o soya; cultivos oleaginosos, tales como colza oleaginosa, mostaza, amapola, 5 aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o cacahuetes; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, tales como espinacas, lechugas, 10 espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos morrones; lauráceas, tales como aguacate, canela o alcanfor; y también tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, la familia de las plantagináceas y plantas productoras de 15 látex.

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

20 Por ejemplo, la invención se puede usar en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capsensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (p.ej. *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubéreux*), 25 *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., 30 *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheantus* spp., *Eustoma grandiflorum*, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp.,

-116-

Geranium gnaphalium, Gerbera spp., Gomphrena globosa, Heliotropium spp., Helianthus spp., Hibiscus spp., Hortensia spp., Hydrangea spp., Hypoestes phyllostachya, Impatiens spp. (I. Walleriana), Iresines spp., Kalanchoe spp., Lantana camara, Lavatera trimestris, Leonotis leonurus, Lilium spp., Mesembryanthemum spp., Mimulus spp., Monarda spp., Nemesia spp., Tagetes spp., Dianthus spp. (clavel), Canna spp., Oxalis spp., Bellis spp., Pelargonium spp. (P. peltatum, P. Zonale), Viola spp. (pensamiento), Petunia spp., Phlox spp., Plecthranthus spp., Poinsettia spp., Parthenocissus spp. (P. quinquefolia, P. tricuspidata), Primula spp., Ranunculus spp., Rhododendron spp., Rosa spp. (rosa), Rudbeckia spp., Saintpaulia spp., Salvia spp., Scaevola aemola, Schizanthus wisetonensis, Sedum spp., Solanum spp., Surfinia spp., Tagetes spp., Nicotinia spp., Verbena spp., Zinnia spp. y otras plantas de lecho.

Por ejemplo, la invención puede usarse sobre cualquiera de las siguientes especies de hortalizas: Allium spp. (A. sativum, A. cepa, A. oschaninii, A. Porrum, A. ascalonicum, A. fistulosum), Anthriscus cerefolium, Apium graveolus, Asparagus officinalis, Beta vulgaris, Brassica spp. (B. Oleracea, B. Pekinensis, B. rapa), Capsicum annuum, Cicer arietinum, Cichorium endivia, Cichorium spp. (C. intybus, C. endivia), Citrillus lanatus, Cucumis spp. (C. sativus, C. melo), Cucurbita spp. (C. pepo, C. maxima), Cyanara spp. (C. scolymus, C. cardunculus), Daucus carota, Foeniculum vulgare, Hypericum spp., Lactuca sativa, Lycopersicon spp. (L. esculentum, L. lycopersicum), Mentha spp., Ocimum basilicum, Petroselinum crispum, Phaseolus spp. (P. vulgaris, P. coccineus), Pisum

sativum, *Raphanus sativus*, *Rheum rhaponticum*, *Rosemarinus* spp., *Salvia* spp., *Scorzonera hispanica*, *Solanum melongena*, *Spinacea oleracea*, *Valerianella* spp. (*V. locusta*, *V. eriocarpa*) y *Vicia faba*.

5 Las especies ornamentales preferidas incluyen la violeta africana, *Begonia*, *Dahlia*, *Gerbera*, *Hydrangea*, *Verbena*, *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*, *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*, *Chrysanthemum*,
10 *Ranunculus*, *Fuchsia*, *Salvia*, *Hortensia*, romero, salvia, hipérico, menta, pimienta dulce, tomate y pepino.

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

Los principios activos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar *Aphis craccivora*,
25 *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* y *Spodoptera littoralis* en cultivos de algodón, verduras, maíz, arroz y soya. Los principios activos de acuerdo con la invención además son especialmente adecuados para controlar *Mamestra*
30 (preferentemente en verduras), *Cydia pomonella* (preferentemente en manzanas), *Empoasca* (preferentemente en

verduras, viñas), *Leptinotarsa* (preferentemente en patatas) y *Chilo suppressalis* (preferentemente en arroz).

En un aspecto adicional, la invención también se puede referir a un método de control del daño a las plantas y partes de estas por nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendoparasitarios y ectoparasitarios), en especial, nematodos parasitarios de plantas tales como nematodos de los nudos de las raíces, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nematodos de agallas de semillas, especies de *Anguina*; nematodos de tallos y hojas, especies de *Aphelenchoides*; nematodos de aguijón, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; *Pine* nematodes, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos anulares, especies de *Criconeuma*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconeuma*; nematodos de bulbo y tallo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de punzón, especies de *Dolichodorus*; nematodos de espiral, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de vaina y envoltantes, especies de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; *Lance* nematodes, especies de *Hoploaimus*; nematodos de los nudos de la raíz falsos, especies de *Nacobbus*; nematodos de aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos de

alfiler, especies de *Pratylenchus*; nematodos de lesiones, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nematodos excavadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies de *Rotylenchus*; especies de *Scutellonema*; nematodos de raíz corta y gruesa, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrichodorus*; nematodos causantes de atrofia, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos de daga, especies de *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parasitarios de plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

Los compuestos de la invención también pueden tener 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. empiricorum*, *D. laevis*, *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; Milax (*M. gagates*, *M. marginatus*, *M. sowerbyi*); Opeas; Pomacea (*P. canaliculata*); Vallonia y Zonitoides.

Se debe entender que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas

-120-

mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Algunas toxinas que pueden expresarse por plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*, toxinas producidas por animales, tales como toxinas del escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de 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 como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, inhibidores de patatina, cistatina, papaína; proteínas inactivantes de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesterioide-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

-121-

calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de la hormona diurética, estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención, por δ -
5 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 ha de entender expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas
10 híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o
15 más aminoácidos de la toxina de origen natural. En reemplazos de aminoácidos de este tipo, se insertan en la toxina preferentemente secuencias de reconocimiento de proteasa no presentes de forma natural, tales como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, se inserta una secuencia
20 de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (véase el documento WO 03/018810).

Se divulgan ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas en, por ejemplo, los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO
25 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para la preparación de plantas transgénicas de este tipo son generalmente conocidos por experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos
30 desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se

conocen, por ejemplo, por 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 las plantas tolerancia a insectos dañinos. Estos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero suelen pertenecer, en especial, al grupo de los escarabajos (coleópteros), insectos con dos alas (dípteros) y polillas (lepidópteros).

Existe constancia de plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas se pueden adquirir de proveedores comerciales. Son ejemplos de estas plantas: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina-N-acetiltransferasa (PAT) para conseguir 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 Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo de tolerancia a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo de barrenador del maíz (CB) Bt11) y Protecta®.

Ejemplos adicionales de cultivos transgénicos de este tipo son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha 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.

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*) 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 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 de tales plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro

C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.

5 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.

10 6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue 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.

15 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 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. kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

20 25

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

30

Debe entenderse que el término "cultivos" también incluye plantas cultivadas que han sido transformadas mediante el 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, véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225). 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 soya.

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 WO 03/000906).

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

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

(pulverización residual de interiores, *Indoor Residual Spraying*) 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 de tales composiciones a un sustrato tal como un material textil 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 comprende aplicar una cantidad eficaz como plaguicida de las composiciones de la invención a las plagas objetivo, a su lugar o a una superficie o sustrato, con el fin de proporcionar una actividad plaguicida residual eficaz en la superficie o el sustrato. Tal aplicación se 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 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 textil en forma de (o que se puede usar para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

Los sustratos, incluidos los materiales textiles, no tejidos o redes, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrilo o

similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento textil son conocidos, 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	Huésped o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agilus planipennis</i>	Fresno
Cerambycidae	<i>Anoplura glabripennis</i>	Maderas duras
Scolytidae	<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	Huésped o cultivo infestado
5	Buprestidae	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
		<i>Agrilus politus</i>	Sauce, Arce
		<i>Agrilus sayi</i>	Baya, Helecho dulce
10		<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzana, Pera, Arándano, Cornijuelo, Espino blanco
15		<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzana, Albaricoque, Haya, Arce negundo, Cereza, Castaña, Grosella, Olmo, Espino blanco, Almez, Nogal americano, Castaño de indias, Tilo, Arce, Fresno de Montaña, Roble, Pecán, Pera, Melocotón, Caqui, Ciruela, Álamo, Membrillo, Ciclamor, Guillomo, Sicomoro, Nuez, Sauce
20		<i>Texania campestris</i>	Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicomoro, Sauce, Álamo amarillo
25			
30	Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza

	Familia	Especie	Huésped o cultivo infestado
5			Sauce, Mora
10		<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, Pecán, Caqui, Olmo, Oxidendro, Tilo americano, Acacia de tres espinas, Cornejo, Eucalipto, Roble, Almez, Arce, Árboles frutales
		<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
15		<i>Strophiona nitens</i>	Castaña, Roble, Nogal americano, Nuez, Haya, Arce
20	Scolytidae	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaña, Olmo
		<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
25		<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera
30		<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaña, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Melocotón, Pino

	Familia	Especie	Huésped o cultivo infestado
5		<i>Phloeotribus liminaris</i>	Melocotón, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña
10		<i>Pseudopityophthorus pruinus</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
15		<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
		<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
20		<i>Synanthedon exitiosa</i>	Melocotón, Ciruela, Nectarina, Cereza, Albaricoque, Almendra, Cereza negra
	Sesiidae	<i>Synanthedon pictipes</i>	Melocotón, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra
25		<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Nyssa
30		<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce,

Familia	Especie	Huésped o cultivo infestado
5		Manzana, Níspero, Physocarpus, Baya
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Uva

La presente invención también se puede usar para controlar cualquier plaga de insectos que pueda estar presente en el pasto, que incluyen, por ejemplo, 10 escarabajos, orugas, hormigas de fuego, perlas de tierra, milpiés, cochinillas de la humedad, ácaros, grillos topo, cochinillas, gorgojos, garrapatas, cercopoideos, chinches meridionales y larvas blancas. La presente invención se puede usar para controlar plagas de insectos en diversas etapas de su ciclo vital, incluidos los huevos, larvas, 15 ninfas y adultos.

En particular, la presente invención se puede usar para controlar las plagas de insectos que se alimentan de las raíces de pasto, que incluyen larvas blancas (tales como *Ciclocephala* spp. (por ejemplo, el escarabajo 20 enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus* spp. (por ejemplo, el gusano blanco europeo, *R. majalis*), *Cotinus* spp. (por ejemplo, el escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia* spp. (por ejemplo, el escarabajo japonés, *P. japonica*), 25 *Phyllophaga* spp. (por ejemplo, el escarabajo de mayo/junio), *Ataenius* spp. (por ejemplo, el escarabajo negro del pasto, *A. spretulus*), *Maladera* spp. (por ejemplo, el escarabajo del jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus* spp.), perlas de tierra (*Margarodes* spp.), grillos topo 30 (leonado, meridional y de alas cortas; *Scapteriscus* spp.,

-134-

Gryllotalpa africana) y larvas de tipúlidos (tipúlido europeo, *Tipula* spp.).

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

La presente invención también se puede usar para controlar plagas de insectos del pasto que viven sobre el suelo y se alimentan de las hojas de pasto, incluidas chinches (como las chinches meridionales, *Blissus insularis*), ácaro de la grama común (*Eriophyes cynodoniensis*), gorgojos del pasto de rodas (*Antonina graminis*), cercopoideos de dos líneas (*Protopsapia bicincta*), cicadélidos, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y áfidos verdes.

La presente invención también se puede usar para controlar otras plagas de pastos tales como las hormigas rojas de fuego (*Solenopsis invicta*) que crean hormigueros 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 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 Anoplurida: Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp. y Phtirus spp., Solenopotes spp.

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

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

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, Pulex spp., Ctenocephalides spp., Xenopsylla spp., Ceratophyllus spp.

20 Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp.

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

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

30 De los órdenes Actinedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo, Acarapis spp., Cheyletiella spp.,

-136-

Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., 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..

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.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar, 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 acuerdo con la invención pueden usarse como agentes plaguicidas en forma no modificada,

pero, en general, se formulan en composiciones de varias formas usando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones se pueden presentar en varias formas físicas, por ejemplo, en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, microgránulos efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, fluidos oleosos, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como portador), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, por ejemplo, descritas en el Manual sobre Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas, Naciones Unidas, primera edición, segunda revisión (2010). Tales formulaciones se pueden usar directamente o diluirse antes de su uso. Las diluciones pueden realizarse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, 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 normalmente tienen un diámetro de 0.1 a 500 micrómetros. Contienen principios activos en una cantidad de aproximadamente el 25 al 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. Como alternativa, 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 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

-140-

tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona y similares.

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

Se pueden usar convenientemente muchas sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, en especial, en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un portador antes de ser usadas. Las
15 sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas y se pueden usar como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como
20 laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos, tales como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquilenol, tales como nonilfenol etoxilado; productos de adición de alcohol/óxido de alquilenol, tales como alcohol
25 tridecílico etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol,
30 tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres

polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de tipo mono- y dialquilfosfato; y además otras sustancias descritas, por ejemplo, en McCutcheon's Detergents y Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

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

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10 %, en función de la mezcla que se va a aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso 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
5 oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo,
10 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, en general, comprenden del 0.1 al 99 % en peso, en especial, del 0.1 al
15 95 % en peso, de compuestos de la presente invención, y del 1 al 99.9 % en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente del 0 al 25 % en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque se pueden formular productos comerciales preferentemente como concentrados, el usuario
20 final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza de la tierra, del método de aplicación, de la planta de cultivo, de la plaga que ha de controlarse, de las condiciones climáticas
25 dominantes y de otros factores determinados por el método de aplicación, del momento de la aplicación y del 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.

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

Concentrados emulsionables:

principio activo: del 1 al 95 %, preferentemente del 60 al 90 %

5 agente tensioactivo: del 1 al 30 %, preferentemente del 5 al 20 %

portador líquido: del 1 al 80 %, preferentemente del 1 al 35 %

Polvos:

10 principio activo: del 0.1 al 10 %, preferentemente del 0.1 al 5 %

portador sólido: del 99.9 al 90 %, preferentemente del 99.9 al 99 %

Concentrados de suspensión:

15 principio activo: del 5 al 75 %, preferentemente del 10 al 50 %

agua: del 94 al 24 %, preferentemente del 88 al 30 %

agente tensioactivo: del 1 al 40 %, preferentemente del 2 al 30 %

20 Polvos humectables:

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

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

25 portador sólido: del 5 al 95 %, preferentemente del 15 al 90 %

Gránulos:

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

30 portador sólido: del 99.5 al 70 %, preferentemente 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 %
5	lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
	laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
	diisobutilnaftalensulfonato de sodio	-	6 %	10 %
10	éter fenólico de 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)
20	principios activos	25 %	50 %	75 %
	aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
	ácido silícico muy dispersado	5 %	5 %	-
	Caolín	65 %	40 %	-
25	Talco	-		20 %

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

30	<u>Concentrado emulsionable</u>	
	principios activos	10 %

5	polietilenglicol éter de octilfenol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
	dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
	poliglicol éter de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
	Ciclohexanona	30 %
	mezcla de xilenos	50 %

Las emulsiones de cualquier dilución requerida, que se pueden usar en la protección de las plantas, se pueden obtener de este concentrado por dilución con agua.

15	<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 se pueden usar en recubrimientos en seco para semillas.

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

Se mezcla la combinación y se muele con los adyuvantes, y la mezcla se humedece con agua. La mezcla se extruye y, a continuación, se seca en una corriente de aire.

30	<u>Gránulos recubiertos</u>	
	Principios activos	8 %

polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en un mezclador, al 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. Usando 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 moles de EO	2 %

1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una solución al 20 % en agua)	0.5 %
sal de calcio de monoazopigmento	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0.2 %
Agua	45.3 %

Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, dando un concentrado de suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Usando 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 cápsula obtenida se estabiliza añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación en suspensión de cápsulas contiene el 28 % del principio activo. 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 suspoemulsión (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 agrícolamente aceptables.

Ejemplos preparatorios:

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

Métodos de LCMS:

Método 1:

Los espectros se registraron en un Espectrómetro de Masas de Waters (Espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD) equipado con una fuente de electropulverización

-149-

(Polaridad: iones positivos o negativos, barrido completo, capilaridad: 3.00 kV, Intervalo del cono: 41 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 500 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, intervalo de masas: 110 a 800 Da) y una UPLC Clase H de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3 C18, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp.: 40 °C, Intervalo de longitud de onda de DAD (nm): de 210 a 400, gradiente de disolventes: A = agua + acetonitrilo al 5 % + HCOOH al 0.1 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.05 %: gradiente: 0 min de B al 10 %; 0.-0.2 min de B al 10-50 %; 0.2-0.7 min de B al 50-100 %; 0.7-1.3 min de B al 100 %; 1.3-1.4 min de B al 100-10 %; 1.4-1.6 min de B al 10 %; Flujo (ml/min) 0.6.

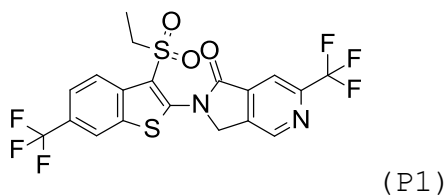
Método 2:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Agilent Technologies (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple 6410) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, barrido MS2, capilaridad: 4.00 kV, fragmentador: 100 V, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas: 11 l/min, gas del nebulizador: 45 psi, intervalo de masas: 110 a 1000 Da) y una HPLC de la Serie 1200 de Agilent: bomba cuaternaria, compartimiento con columna calentada y detector de matriz de diodos. Columna: KINETEX EVO C18, 2.6 µm, 50 x 4.6 mm, Temp.: 40 °C, Intervalo de longitud de onda de DAD (nm): de 210 a 400, gradiente de disolventes: A = agua + acetonitrilo al 5 % + HCOOH al 0.1 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.1 %: gradiente: 0 min 0 % de B, 100 % de A; 0.9-1.8 min 100 % de B; Caudal (ml/min) 1.8.

Método 3:

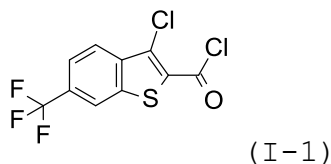
Los espectros se registraron en un Espectrómetro de Masas de Waters (Espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: iones positivos o negativos, barrido completo, capilaridad: 3.00 kV, Intervalo del cono: 41 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 500 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, intervalo de masas: 110 a 800 Da) y una UPLC Clase H de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3 C18, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp.: 40 °C, Intervalo de longitud de onda de DAD (nm): de 210 a 400, gradiente de disolventes: A = agua + acetonitrilo al 5 % + HCOOH al 0.1 %, B= Acetonitrilo + HCOOH al 0.1 %: gradiente: 0 min 10 % de B; 0.-0.2 min 10-50 % de B; 0.2-0.7 min 50-100 % de B; caudal (ml/min) 0.8.

Ejemplo H1: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-6-(trifluorometil)-3H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (compuesto P1)

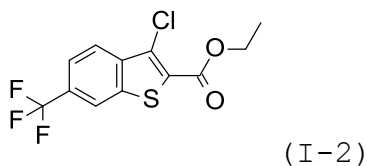


Etapa 1: Preparación de 3-cloro-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-2) a través de cloruro de 3-cloro-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carbonilo (intermedio I-1)

-151-



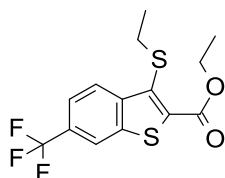
A una solución de ácido (E)-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoico (4.00 g, 19.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.6 ml) y piridina (0.80 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (6.90 ml, 93.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 145 °C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el intermedio en bruto I-1.



Al intermedio I-1 en bruto se le añadió lentamente etanol (48 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano al 100 %) proporcionó el producto deseado (2.98 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.47 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.07-8.15 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-etilsulfanil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-3)

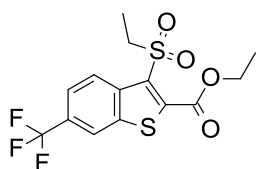
-152-



(I-3)

5 A una solución de 3-cloro-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-2 preparado como se ha descrito anteriormente, 76 %, 18.8 g, 42.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (188 ml) se le añadió etanotiolato de sodio (6.45 g, 76.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, a continuación, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano al 100 %) proporcionó el producto deseado (9.20 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 3.06 (c, 2H), 4.48 (c, 2H), 7.61-7.74 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 1H).

20 Etapa 3: Preparación de 3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-4)



(I-4)

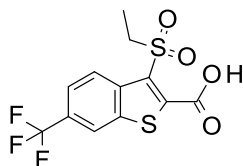
25 A una solución de 3-etilsulfanil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-3 preparado como se ha descrito anteriormente, 9.20 g, 28.0 mmol) en diclorometano (140 ml)

30

-153-

se le añadió ácido 3-cloro-perbenzoico (15.0 g, 61.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación, se inactivó a 0 °C con hidróxido de sodio 2 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y 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 (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (5.50 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.40 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 3.60 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 4.51 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

Etapa 4: Preparación de ácido 3-etilsulfonyl-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxílico (intermedio I-5)



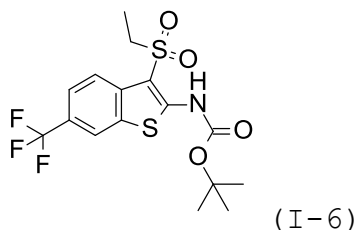
(I-5)

A una solución de 3-etilsulfonyl-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio I-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 5.50 g, 15.0 mmol) en metanol (44 ml) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (1.20 g, 30.0 mmol) en agua (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

-154-

concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5.20 g), que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.63 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

Etapa 5: Preparación de N-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio I-6)



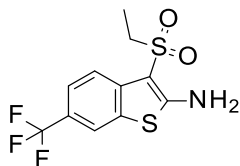
A una solución de ácido 3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxílico (intermedio I-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 5.20 g, 15.0 mmol) en *terc*-butanol (100 ml) se le añadió trietilamina (3.50 ml, 25.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 minutos, antes de añadir gota a gota difenilfosforil azida (5.40 ml, 25.0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 1 hora y después del enfriamiento a temperatura ambiente, se inactivó con agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas 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 (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (2.50 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (t, 3H), 1.60 (s, 9H), 3.28 (c, $J = 7.3$

-155-

Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

Etapa 6: Preparación de 3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-amina (intermedio I-7)

5



(I-7)

10 A una solución de N-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio I-6 preparado como se ha descrito anteriormente, 2.30 g, 5.60 mmol) en diclorometano (23 ml) se le añadió gota a gota ácido 2,2,2-trifluoroacético (5.20 ml, 67.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

15 temperatura ambiente durante 16 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las

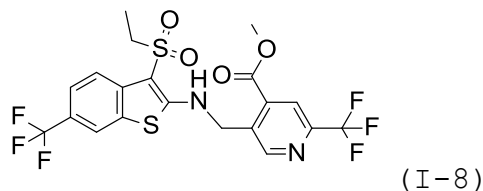
20 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano al 100 %) proporcionó el

25 producto deseado (0.600 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (t, 3H), 3.22 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.26 (s a, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

Etapa 7: Preparación de 5-[[[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]amino]metil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I-8)

30

-156-



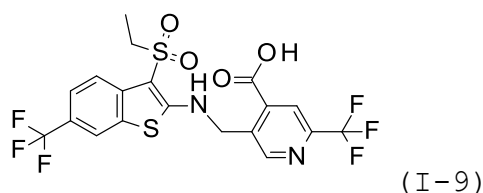
5 A una solución de 3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-amina (intermedio I-7 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.600 g, 1.94 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 %, 0.116 g, 2.91 mmol) a 0 °C y la mezcla de

10 reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución de 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio IP-6 preparado como se describe a continuación; 60 %, 1.35 g, 2.72 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla de

15 reacción se agitó adicionalmente a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre

20 gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.910 g). LCMS (método 1): m/z 527 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.24 min.

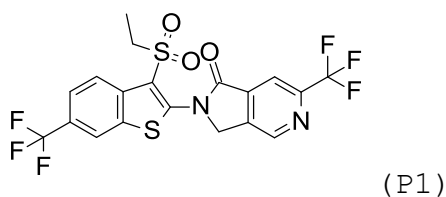
Etapa 8: Preparación de ácido 5-[[[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]amino]metil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (intermedio I-9)



-157-

A una suspensión de 5-[[[3-etilsulfonyl-6-(trifluoromethyl)benzothien-2-yl]amino]methyl]-2-(trifluoromethyl)pyridin-4-carboxylate de methyl (intermedio I-8 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.800 g, 1.52 mmol) en metanol (16 ml) se le añadió una solución de octahidrato de dihidroxibario (0.959 g, 3.04 mmol) en agua (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación, se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente metanol en acetato de etilo) proporcionó el producto deseado (0.570 g, 0.779 mmol). LCMS (método 1): m/z 513 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.12 min.

Etapa 9: Preparación de 2-[3-etilsulfonyl-6-(trifluoromethyl)benzothien-2-yl]-6-(trifluoromethyl)-3H-pyrrolo[3,4-c]pyridin-1-one (compuesto del título P1)

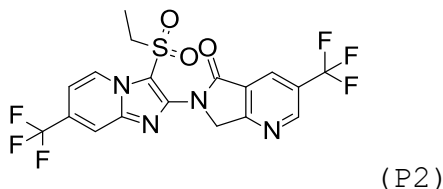


A una solución de ácido 5-[[[3-etilsulfonyl-6-(trifluoromethyl)benzothien-2-yl]amino]methyl]-2-(trifluoromethyl)pyridin-4-carboxylic (intermedio I-9 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.620 g, 1.21 mmol) en piridina (3.1 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (V) (0.228 ml, 2.42 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas, a continuación, se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico

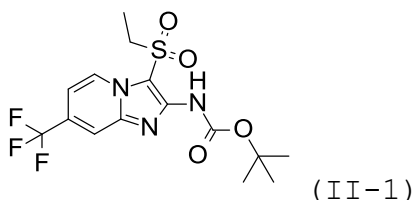
-158-

acuoso 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (80 mg). LCMS (método 1): m/z 495 $[M+H]^+$, tiempo de retención T_r = 1.16 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.46 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H).

Ejemplo H2: Preparación de 6-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P2)



Etapas 1: Preparación de N-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio II-1)

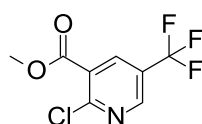


A una solución de ácido 3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (CAS 2181821-89-4; 2.50 g, 7.76 mmol) en *terc*-butanol (50 ml) se le añadió trietilamina (1.75 ml, 12.4 mmol). La mezcla de

-159-

reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 minutos, antes de añadir gota a gota difenilfosforil azida (2.73 ml, 12.4 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 40 minutos. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y salmuera, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas 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 (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.850 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.66 (c, J = 7.34 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.34, 1.96 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio II-2)



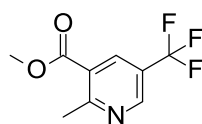
(II-2)

A una disolución de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (CAS 505084-59-3; 7.00 g, 31.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se le añadió carbonato de cesio (12.1 g, 37.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de yodometano (2.90 ml, 46.6 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua helada y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

-160-

concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (7.00 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 240/242 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 1.00 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.01 (s, 3H), 8.41 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

Etapa 3: Preparación de 2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio II-3)

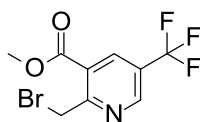


(II-3)

Se cargó un recipiente de reacción con ácido metilborónico (7.73 g, 125 mmol), fosfato de potasio tribásico (26.6 g, 125 mmol), triciclohexilfosfano (1.17 g, 4.17 mmol), seguido de tolueno (100 ml) y agua (13 ml). El matraz se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio II-2 preparado tal como se describió anteriormente, 10.0 g, 41.7 mmol) y acetato de paladio(II) (0.469 g, 2.09 mmol). En primer lugar se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante 2 horas, a continuación a 90 °C durante una noche. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, y se filtró sobre un lecho de Celite. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (5.00 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 220 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 0.93 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.92 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 8.44 (d, 1H), 8.87 (m, 1H).

-161-

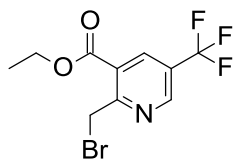
Etapa 4: Preparación de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio II-4)



(II-4)

A una disolución de 2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (producto intermedio II-3 preparado tal como se describió anteriormente, 3.50 g, 16.0 mmol) en tetraclorometano (80 ml) se le añadieron N-bromo-succinimida (4.00 g, 22.0 mmol) y peróxido de benzoílo (70 %, 1.40 g, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con agua helada y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (1.40 g). LCMS (método 1): m/z 298/300 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.01 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.03 (s, 3H) 5.08 (s, 2H), 8.53 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 8.96 (m, 1H).

De forma similar, puede prepararse 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (II-4-a):

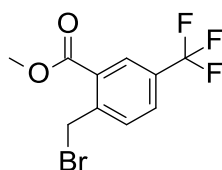


(II-4-a)

-162-

LCMS (método 1): m/z 312/314 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.14 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.47 (t, 3H), 4.49 (c, 2H), 5.07 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

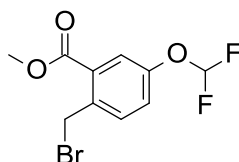
De forma similar, puede prepararse 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (CAS 875895-66-2; II-4-b):



(II-4-b)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3.99 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.5 Hz, 1H).

De forma similar, puede prepararse 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)benzoato de metilo (CAS 944718-50-7; II-4-c) a partir de 5-(difluorometoxi)-2-metil-benzoato de metilo (CAS 1190320-23-0):

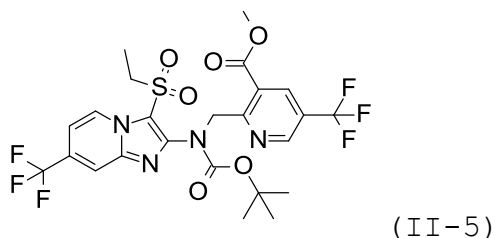


(II-4-c)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 3.98 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.57 (t, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

Etapla 5: Preparación de 2-[[terc-butoxicarbonil-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio II-5)

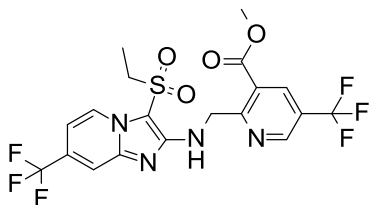
-163-



A una solución de N-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (intermedio II-1 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.450 g, 1.14 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio II-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.443 g, 1.49 mmol) y carbonato de cesio (0.560 g, 1.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se inactivó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.510 g). LCMS (método 1): m/z 611 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.25 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (s, 9H), 1.47 (t, 3H), 3.71 (c a, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.14 (d a, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.92 (d a, 1H), 8.97 (s, 1H).

Etapas 6: Preparación de 2-[[[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio II-6)

-164-

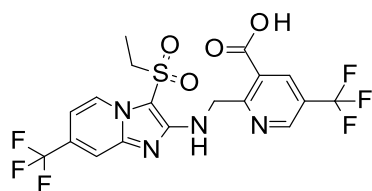


(II-6)

A una solución de 2-[[*tert*-butoxicarbonil-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio II-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.510 g, 0.835 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.673 ml, 8.35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación, se inactivó con bicarbonato de sodio ac. sat. y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0.400 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 511 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.17 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (t, 3H), 3.43 (c, J = 7.34 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.17 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.09, 1.83 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).

Etapa 7: Preparación de ácido 2-[[[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio II-7)

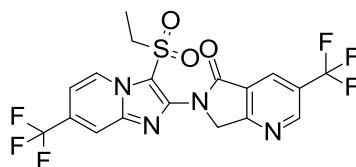
-165-



(II-7)

A una solución de 2-[[[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo (intermedio II-6 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.400 g, 0.784 mmol) en metanol (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió octahidrato de dihidroxibario (0.494 g, 1.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (0.380 g). LCMS (método 1): m/z 497 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.04 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (t, 3H), 3.43 (c, 2H), 5.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H).

Etapa 8: Preparación de 6-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto del título P2)

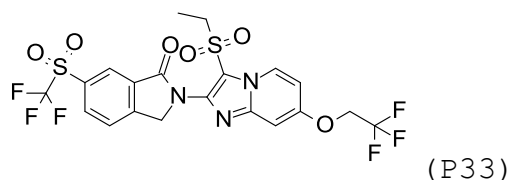


(P2)

-166-

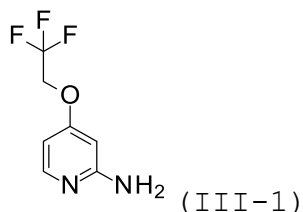
A una solución de ácido 2-[[[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio II-7 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.300 g, 0.604 mmol) en piridina (6 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (V) (0.114 ml, 1.21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.187 g). LCMS (método 1): m/z 479 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.06 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.53 (t, J = 7.46 Hz, 3H), 3.84 (c, J = 7.46 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.29 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

Ejemplo H3: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona (compuesto P33)



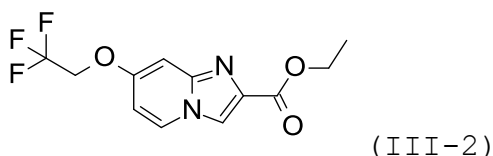
-167-

Etapa 1: Preparación de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-
amina (intermedio III-1)



A una solución de 2-aminopiridin-4-ol (15.0 g, 136 mmol) en DMSO (150 ml) se le añadieron carbonato de potasio (95.5 g, 681 mmol) y 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (72.2 g, 341 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (14.0 g). LCMS (método 1): m/z 193 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 0.19 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.73 (c, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.02 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H).

Etapa 2: Preparación de 7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo
(intermedio III-2)

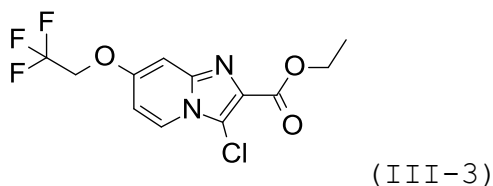


A una solución de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina (intermedio III-1 preparado como se ha descrito anteriormente, 14.0 g, 72.9 mmol) en etanol (140 ml) se le

-168-

añadieron 3-bromo-2-oxo-propanoato de etilo (17.1 g, 87.4 mmol, 11.0 ml) y bicarbonato de sodio (12.2 g, 146 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 7 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (11.0 g). LCMS (método 1): m/z 289 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.19 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.31 (t, 3H), 4.29 (c, 2H), 6.75 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.11 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 3-cloro-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-3)

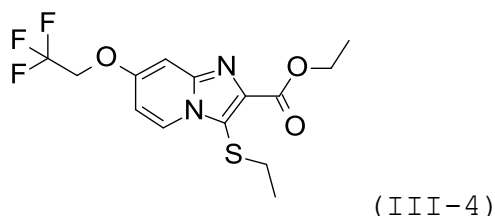


A una solución de 7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-2) preparado como se ha descrito anteriormente, 12.0 g, 41.6 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (6.67 g, 50.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, el compuesto precipitado se filtró y se secó para producir el producto deseado (10.5 g), que se usó sin purificación

-169-

adicional. LCMS (método 2): m/z 323/325 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 2.32 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (t, 3H), 4.40-4.54 (m, 4H), 6.88 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 8.08 (d, 1H).

5 Etapa 4: Preparación de 3-etilsulfanil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-4)



10

15

20

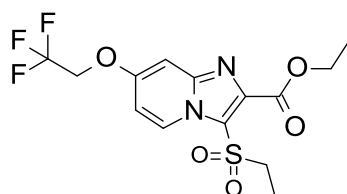
25

30

A una solución de 3-cloro-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-3 preparado como se ha descrito anteriormente, 9.60 g, 30.0 mmol) en metilsulfonilmetano (96.0 ml) a 15-20 °C se le añadió en porciones etanotiolato de sodio (5.00 g, 60.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, el compuesto precipitado se filtró y se secó para producir el producto deseado (9.60 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 349 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 1.47 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.05 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.85 (c, 2H), 4.33 (c, 2H), 4.94 (c, 2H), 6.97 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

-170-

Etapa 5: Preparación de 3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-5)

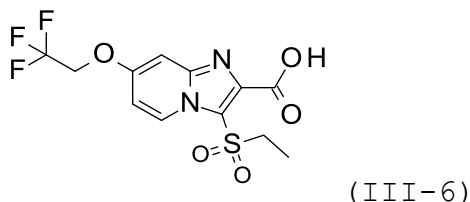


(III-5)

A una solución de 3-etilsulfanil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio III-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 9.60 g, 28.0 mmol) en trifluorometilbenceno (96.0 ml) se le añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (18.4 g, 74.9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación, se inactivó con agua e hidróxido de sodio acuoso 2 M, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y 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 (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (8.10 g). LCMS (método 1): m/z 381 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 0.96 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (t, 3H), 1.48 (t, 3H), 3.73 (c, 2H), 4.42-4.56 (m, 4H), 6.90 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 9.16 (d, 1H).

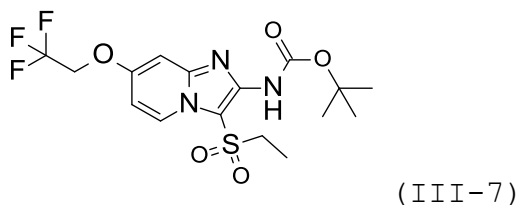
Etapa 6: Preparación de ácido 3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio III-6)

-171-



A una solución de 3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-carboxilato de etilo (intermedio III-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 8.10 g, 21.0 mmol) en tetrahidrofurano (81 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0.77 g, 32.0 mmol) en agua (32 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (6.00 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 353 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 0.83 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.21 (t, 3H), 3.64 (c, 3H), 5.00 (c, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

Etapa 7: Preparación de N-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (intermedio III-7)

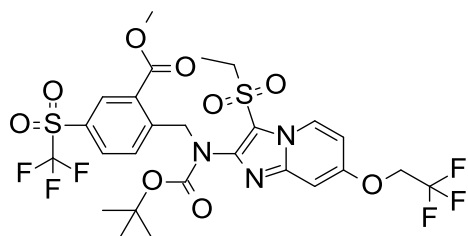


A una solución de ácido 3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio III-6 preparado como se ha descrito anteriormente, 3.50 g, 9.90 mmol) en *terc*-butanol (70 ml) se le añadió trietilamina (2.20 ml, 16.0 mmol). La mezcla

-172-

de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 10 minutos antes de añadir gota a gota difenilfosforil azida (3.50 ml, 16.0 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 30 minutos y después del enfriamiento a temperatura ambiente, se inactivó con agua y salmuera y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (2.90 g). LCMS (método 1): m/z 424 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.03 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.32 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 3.22 (c, 2H), 4.41 (c, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.51 (d, 1H).

Etapla 8: Preparación de 2-[[*terc*-butoxicarbonil-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo (intermedio III-8)



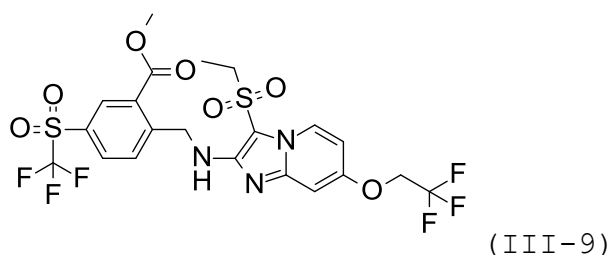
(III-8)

A una solución de N-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio III-7 preparado como se ha descrito anteriormente, 1.00 g, 2.4 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron gota a gota carbonato de cesio (1.20 g, 3.50

-173-

mmol), a continuación una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (preparado de acuerdo con el documento WO 20/174094, 1.80 g, 3.50 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (2.10 g). LCMS (método 2): m/z 704 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.68 min.

Etapa 9: Preparación de 2-[[[3-etilsulfonyl-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (intermedio III-9)

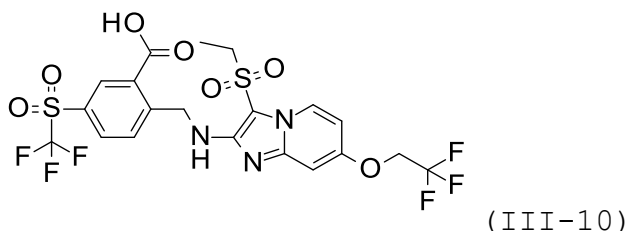


A una solución de 2-[[*tert*-butoxicarbonil-[3-etilsulfonyl-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (intermedio III-8 preparado como se ha descrito anteriormente, 2.70 g, 3.80 mmol) en benzotrifluoruro (14.0 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (5.90 ml, 77.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

-174-

ambiente durante 4 horas, a continuación, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (1.30 g). LCMS (método 2): m/z 604 $[M+H]^+$, tiempo de retención T_r = 1.60 min.

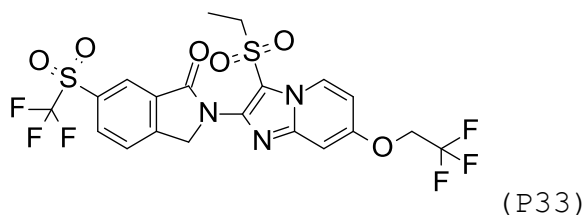
Etapa 10: Preparación de ácido 2-[[[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonil)benzoico (intermedio III-10)



A una solución de 2-[[[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo (intermedio III-9 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.70 g, 1.16 mmol) in NMP (14.0 ml) se le añadió cloruro de litio (0.34 g, 8.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas a 150 °C durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con agua, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (0.35 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 2): m/z 590 $[M+H]^+$, tiempo de retención T_r = 1.51 min.

-175-

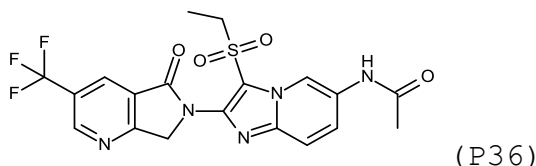
Etapa 11: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona (compuesto P33)



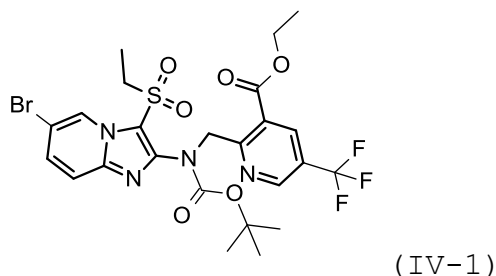
A una solución de ácido 2-[[[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometilsulfonil)benzoico (intermedio III-10 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.80 g, 1.36 mmol) en piridina (4.00 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (0.26 ml, 2.71 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.29 g). LCMS (método 2): m/z 572 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 1.53 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.50 (t, 3H), 3.79 (c, 2H), 4.48 (c, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.78 (d, 1H).

Ejemplo H4: Preparación de N-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida (compuesto P36)

-176-



5 Etapa 1: Preparación de 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-*terc*-butoxicarbonil-amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio IV-1)



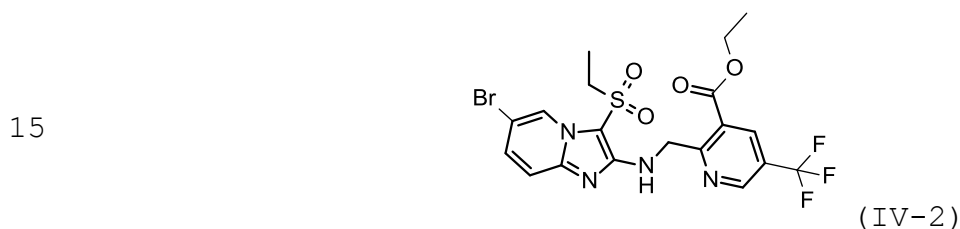
15 A una solución de N-(6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (intermedio IQ-8 preparado de forma análoga al intermedio III-7 descrito anteriormente, 0.84 g, 2.08 mmol) en acetonitrilo (13.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.02 g, 3.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
20 temperatura ambiente durante 5 minutos, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio II-4-a preparado de forma análoga al intermedio II-4 descrito anteriormente, 0.84 g, 2.70 mmol) en acetonitrilo
25 (8.4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua enfriada con hielo, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre
30 sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía

-177-

sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (0.95 g). LCMS (método 1): m/z 635/637 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.26 min.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s a, 1H), 7.72 (d a, 1h), 7.64 (d a, 1H), 5.38 (s a, 2H), 4.36 (c, 2H), 3.68-3.80 (m, 2H), 1.29-1.40 (t, 6H), 1.27 (s, 9H).

10 Etapa 2: Preparación de 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio IV-2)



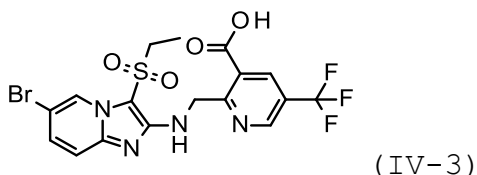
20 A una solución de 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-*tert*-butoxicarbonil-amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio IV-1 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.95 g, 1.50 mmol) en benzotrifluoruro (4.8 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2.29 ml, 29.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, se diluyó con
25 agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por
30 cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado

-178-

(0.75 g). LCMS (método 1): m/z 535/537 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.18 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.14 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (c, 2H), 3.43 (d, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.13-1.23 (t, 3H).

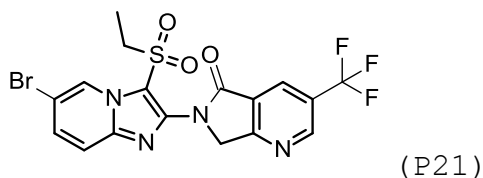
Etapas 3: Preparación de ácido 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio IV-3)



A una suspensión de 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio IV-2 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.90 g, 1.68 mmol) en metanol (18 ml) se le añadió octahidrato de dihidroxibario (1.33 g, 4.20 mmol) en agua (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional (0.68 g). LCMS (método 1): m/z 507/509 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.01 min.

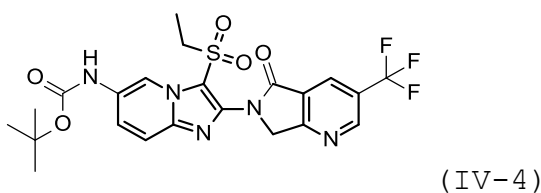
Etapas 4: Preparación de 6-(6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P21)

-179-



5 A una solución de ácido 2-[[[6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio IV-3 preparado como se ha descrito anteriormente, 4.3 g, 8.5 mmol) en piridina (22 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (1.6 ml, 17 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
15 secaron sobre sulfato sódico, filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano). El producto purificado se disolvió en acetonitrilo y se añadió agua. El precipitado formado se
20 filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (2.6 g). LCMS (método 1): m/z 489/491 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.11 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.32 (d, 1H), 8.97 (t, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.89 (c, 2H), 1.35 (t, 3H).

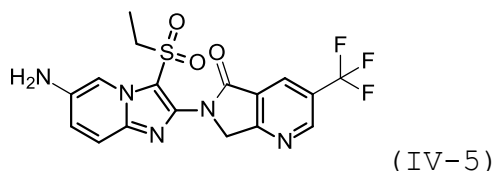
25 Etapa 5: Preparación de N-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamato de terc-butilo (intermedio IV-4)



-180-

A una solución de 6-(6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P21 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.5 g, 1.02 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron carbamato de *terc*-butilo (0.14 g, 1.23 mmol) y dicitclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (0.58 g, 1.23 mmol). La mezcla se desgasificó con argón, a continuación, se añadieron carbonato de cesio (0.54 g, 1.64 mmol) y diacetato de paladio (23 mg, 0.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un lecho de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (0.12 g). LCMS (método 1): m/z 526 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.10 min.

Etapa 6: Preparación de 6-(6-amino-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio IV-5)

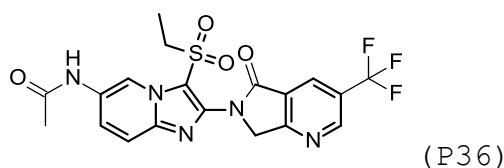


A una solución de N-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio IV-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.12 g, 0.23

-181-

mmol) en benzotrifluoruro (0.6 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.35 ml, 4.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (23 mg), que se usó sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 426 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.95 min.

Etapa 7: Preparación de N-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida (P36)

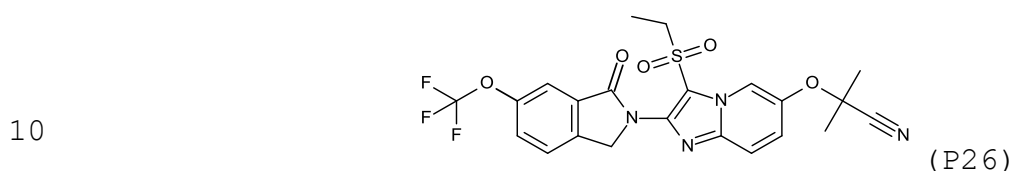


A una solución de 6-(6-amino-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio IV-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 23 mg, 0.054 mmol) en acetonitrilo (0.23 ml) se le añadió trietilamina (0.023 ml, 0.16 mmol). La solución se enfrió a 0-5 °C, a continuación, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.004 ml, 0.054 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (13 mg). LCMS (método

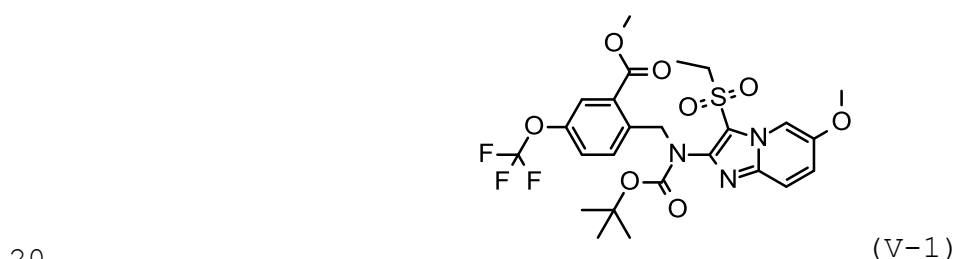
-182-

2): m/z 468 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.25 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.49 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.76 (c, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (t, 3H).

5 Ejemplo H5: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometoxi)isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oxi-2-metil-propanonitrilo (compuesto P26)



15 Etapas 1: Preparación de 2-[[terc-butoxicarbonil-(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (intermedio V-1)



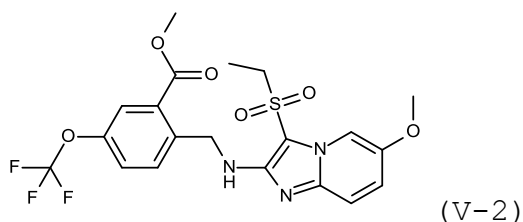
25 A una solución de N-(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (intermedio IQ-5 preparado de forma análoga al intermedio III-7 descrito anteriormente, 1.0 g, 2.8 mmol) en acetonitrilo (15.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (1.4 g, 4.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, a continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometoxi)-benzoato de metilo (preparado de acuerdo con el documento

30 WO 20/174094, 1.3 g, 4.2 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, se

-183-

dejó enfriar, se diluyó con agua enfriada con hielo, y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (1.9 g). LCMS (método 1): m/z 588 $[M+H]^+$, tiempo de retención 1.24 min.

Etapla 2: Preparación de 2-[[[3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (intermedio V-2)



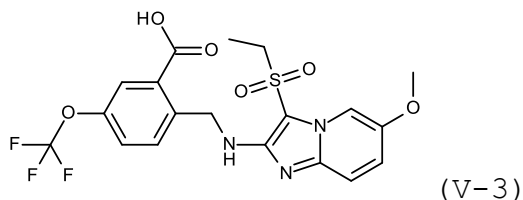
A una solución de 2-[[*tert*-butoxicarbonil-(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (intermedio V-1 preparado como se ha descrito anteriormente, 1.9 g, 3.2 mmol) en benzotrifluoruro (9.5 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (4.9 ml, 65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado

-184-

(0.75 g). LCMS (método 1): m/z 488 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.15 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.06 (d, 1H), 7.73-7.8 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d a, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.61 (t a, 1H), 4.85 (d a, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (m, 3H), 3.30-3.42 (m, 2H), 1.09 (t, 3H).

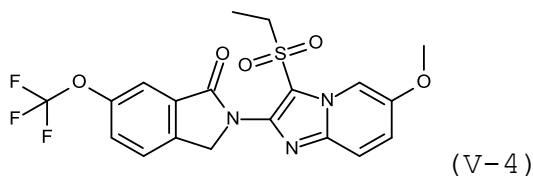
Etapa 3: Preparación de ácido 2-[[(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il) amino]metil]-5-(trifluorometoxi)benzoico (intermedio V-3)



A una suspensión de 2-[[(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il) amino]metil]-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (intermedio V-2 preparado como se ha descrito anteriormente, 1.0 g, 2.1 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió octahidrato de dihidroxibario (1.6 g, 5.1 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y, a continuación, se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, a continuación la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, y el precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional (0.84 g). LCMS (método 1): m/z 474 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.10 min.

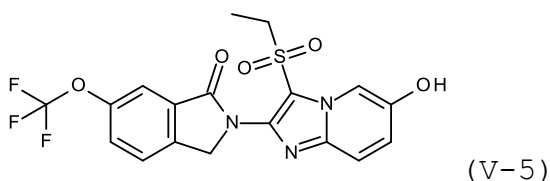
Etapa 4: Preparación de 2-(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona (intermedio V-4)

-185-



5 A una solución de ácido 2-[[[3-etilsulfonyl-6-metoxi-
imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino]metil]-5-
(trifluorometoxi)benzoico (intermedio V-3 preparado como se
ha descrito anteriormente, 0.9 g, 1.90 mmol) en piridina
(4.5 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (0.36 ml, 3.8
10 mmol, 2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 10 minutos, se inactivó mediante la
adición de agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso
1 N, y el producto se extrajo tres veces con acetato de
15 etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
sulfato sódico, filtraron y se concentraron a presión
reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en
ciclohexano). El producto purificado se disolvió en
20 acetonitrilo y se añadió agua. El precipitado formado se
filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (0.7
g). LCMS (método 2): m/z 456 [M+H]⁺, tiempo de retención
1.48 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.35 (d, 1H),
7.87 (d, 1H), 7.74-7.82 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 5.08 (s,
2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (c, 2H), 1.34 (t, 3H).

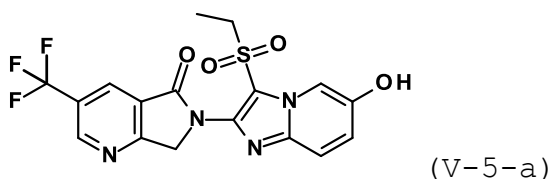
25 Etapa 5: Preparación de 2-(3-etilsulfonyl-6-hidroxi-
imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometoxi)isoindolin-
1-ona (intermedio V-5)



-186-

A 2-(3-etilsulfonil-6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona (intermedio V-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.65 g, 1.43 mmol) se le añadió una solución de tribromoborano 1 M en diclorometano (14.3 ml, 14.3 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió lentamente en hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (0.59 g). LCMS (método 2): m/z 442 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.43 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.22 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.73 (c, 2H), 1.32 (t, 3H).

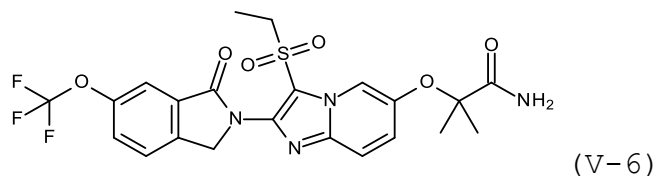
De forma similar, puede prepararse 6-(3-etilsulfonil-6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (V-5-a):



LCMS (método 1): m/z 427 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.99 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.31 (t, 3H), 3.72 (c, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.32 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

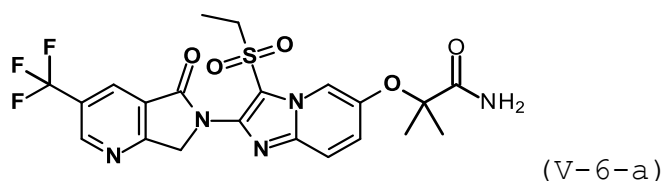
Etapas 6: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometoxi)isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oxi-2-metil-propanamida (intermedio V-6)

-187-



A una solución de 2-(3-etilsulfonil-6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona (intermedio V-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.58 g, 1.31 mmol) en acetonitrilo (12.0 ml) se le añadió carbonato de cesio (0.86 g, 2.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, a continuación, se añadió 2-bromo-2-metilpropanamida (0.44 g, 2.63 mmol) y la agitación continuó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se recogió con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (0.32 g). LCMS (método 2): m/z 527 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.40 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.51 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.76 (c, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.34 (t, 3H).

De forma similar, puede prepararse 2-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oxi-2-metil-propanamida (V-6-a):

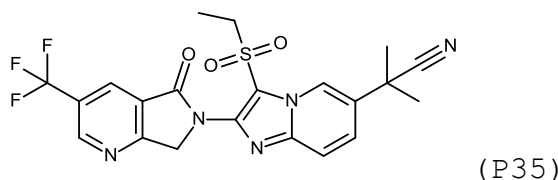


5

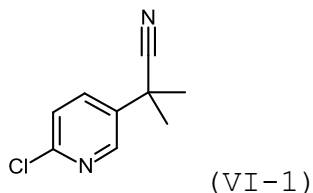


30

Ejemplo H6: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metil-propanonitrilo (compuesto P35)



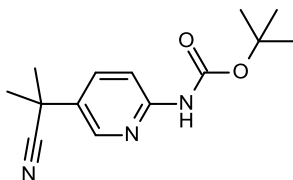
Etapa 1: Preparación de 2-(6-cloro-3-piridil)-2-metil-propanonitrilo (intermedio VI-1)



A una solución de 2-(6-cloro-3-piridil)acetonitrilo (5.00 g, 33.0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en masa en aceite) (3.30 g, 82.0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, a continuación, se añadió yodometano (5.10 ml, 82 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua enfriada con hielo y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional. Esta reacción se hizo en 6 lotes para proporcionar el producto deseado (35.0 g). LCMS (método 1): m/z 180 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.99 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.77 (s, 6H), 7.38 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H).

Etapa 2: Preparación de N-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-2-piridil]carbamato de 2-(6-cloro-3-piridil)-2-metil-

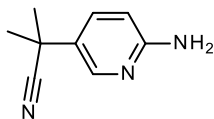
-190-

propanonitril *terc*-butilo (intermedio VI-2)

(VI-2)

A una solución de 2-(6-cloro-3-piridil)-2-metilpropanonitrilo (intermedio VI-1 preparado como se ha descrito anteriormente, 20.0 g, 110 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió carbamato de *terc*-butilo (19.5 g, 166 mmol) y carbonato de cesio (54.2 g, 166 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, a continuación, se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos, 16.2 g, 33.2 mmol) y acetato de paladio (II) (3.73 g, 16.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua fría y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional (30.0 g). LCMS (método 1): m/z 262 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.08 min.

Etapa 3: Preparación de 2-(6-amino-3-piridil)-2-metilpropanonitrilo (intermedio VI-3)



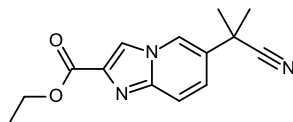
(VI-3)

A una solución de N-[5-(1-ciano-1-metil-etil)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo (intermedio VI-2 preparado como se ha descrito anteriormente, 28.0 g, 107 mmol) en

-191-

benzotrifluoruro (140 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (164 ml, 2143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (21.0 g). LCMS (método 1): m/z 162 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.17 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.72 (s, 6H), 6.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H).

Etapa 4: Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (producto intermedio VI-4)



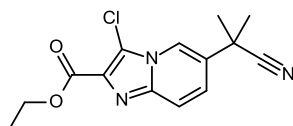
(VI-4)

A una solución de 2-(6-amino-3-piridil)-2-metilpropanonitrilo (intermedio VI-3 preparado como se ha descrito anteriormente, 15.0 g, 93.1 mmol) in etanol (150 ml) se le añadieron NaHCO₃ (15.6 g, 186 mmol) y 3-bromopiruvato de etilo (40.3 g, 186 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 4 horas, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

-192-

(gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (13.2 g). LCMS (método 1): m/z 258 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.08 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.43 (t, 3H), 1.78 (s, 6H), 4.46 (c, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H).

Etapas 5: Preparación de 3-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-5)

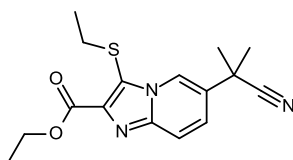


(VI-5)

A una solución de 6-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-4 preparado como se ha descrito anteriormente, 13.2 g, 51.3 mmol) en acetonitrilo (264 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (8.22 g, 61.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional (11.0 g). LCMS (método 1): m/z 292 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.31 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (t, 3H), 1.84 (s, 6H), 4.52 (c, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.31 (m, 1H).

-193-

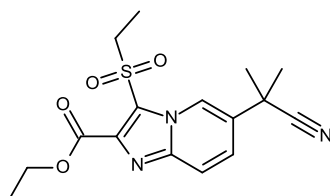
Etapa 6: Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfanil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-6)



(VI-6)

A una solución de 3-cloro-6-(1-ciano-1-metil-etil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-5 preparado como se ha descrito anteriormente, 11.0 g, 37.7 mmol) en dimetilsulfóxido (110 ml) se le añadió en porciones etanotiolato de sodio (6.34 g, 75.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, se diluyó con agua fría y el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (8.00 g). LCMS (método 1): m/z 318 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.07 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 1.82 (s, 6H), 2.97 (c, 2H), 4.50 (c, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS (método 1): m/z 318 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.07 min.

Etapa 7: Preparación de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-7)



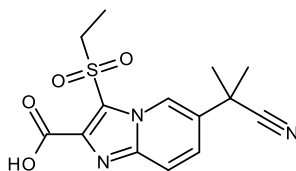
(VI-7)

A una solución de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfanil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio

-194-

VI-6 preparado como se ha descrito anteriormente, 8.00 g, 25.0 mmol) en trifluorometilbenceno (120 ml) se le añadió en porciones ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (16.0 g, 63.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de diluir con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el precipitado formado se filtró y se secó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (6.70 g). LCMS (método 1): m/z 350 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.01 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.83 (s, 6H), 3.76 (c, 2H), 4.54 (c, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 9.41 (d, 1H).

Etapas 8: Preparación de ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio VI-8)



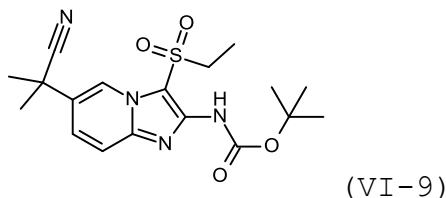
(VI-8)

A una solución de 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio VI-7 preparado como se ha descrito anteriormente, 6.7 g, 19.0 mmol) en tetrahidrofurano (67 ml) y agua (27 ml) se le añadió en porciones hidróxido de litio (1.60 g, 38.0 mmol) en agua (32 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, a continuación, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de

-195-

sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional (5.30 g). LCMS (método 1): m/z 322 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.89 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25 (t, 3H), 1.78 (s, 6H), 3.72 (c, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 13.79-14.02 (m, 1H).

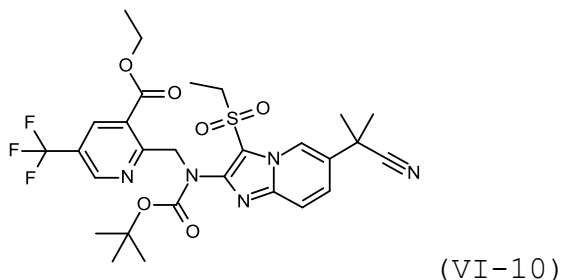
Etapa 9: Preparación de N-[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio VI-9)



A una solución de ácido 6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio VI-8 preparado como se ha descrito anteriormente, 5.30 g, 16.0 mmol) en *terc*-butanol (27 ml) y tolueno (53 ml) se le añadieron gota a gota trietilamina (3.00 ml, 21.0 mmol), seguido de difenilfosforil azida (4.70 ml, 21.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (1.80 g). LCMS (método 1): m/z 393 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.04 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.26 (t, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.77 (s, 6H), 3.65 (c, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).

-196-

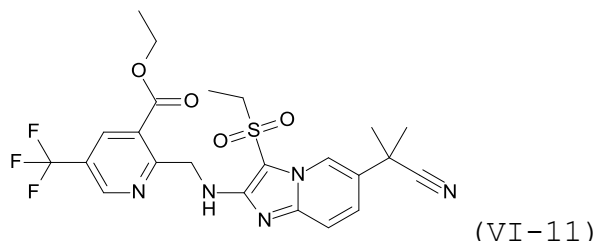
Etapa 10: Preparación de 2-[[*terc*-butoxicarbonil-[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio VI-10)



A una solución de N-[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio VI-9 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.50 g, 1.27 mmol) en acetonitrilo (7.50 ml) se le añadieron gota a gota carbonato de cesio (0.63 g, 1.91 mmol), seguido de una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio II-4-a preparado de forma análoga al intermedio II-4 descrito anteriormente, 0.52 g, 1.66 mmol) en acetonitrilo (7.50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional (0.60 g). LCMS (método 1): m/z 624 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.52 min.

Etapa 11: Preparación de 2-[[[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-

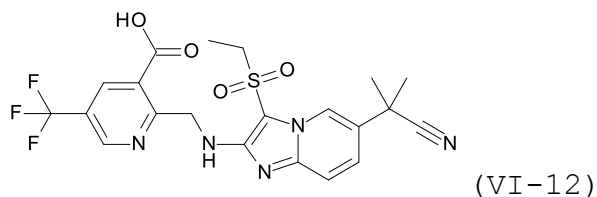
(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio VI-11)



A una solución de 2-[[*terc*-butoxicarbonil-[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio VI-10 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.60 g, 0.96 mmol) en benzotrifluoruro (3.00 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1.47 ml, 19.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se usó sin purificación adicional (0.48 g). LCMS (método 1): m/z 524 $[M+H]^+$, tiempo de retención 1.12 min. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.18 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.74 (s, 6H), 3.41 (c, 2H), 4.42 (c, 2H), 5.14 (d a, 2H), 6.90 (t a, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.13 (m, 1H).

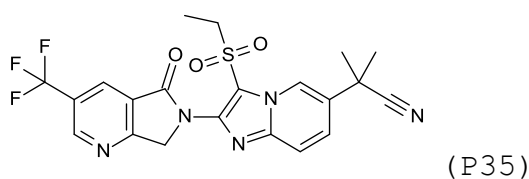
-198-

Etapa 12: Preparación de ácido 2-[[[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio VI-12)



A una solución de 2-[[[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de etilo (intermedio VI-11 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.48 g, 0.92 mmol) en metanol (9.60 ml) se le añadió octahidrato de dihidroxibario (0.72 g, 2.29 mmol) disuelto en agua (4.8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, el precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado (0.41 g). LCMS (método 1): m/z 496 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.02 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.18 (t, 3H), 1.74 (s, 6H), 3.42 (c, 2H), 5.16 (d a, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (dd, 1 H), 8.52 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.11-9.13 (m, 1H).

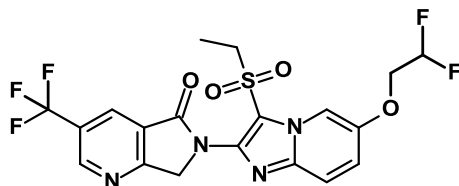
Etapa 13: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metil-propanonitrilo (P35)



-199-

A una solución de ácido 2-[[[6-(1-ciano-1-metil-etil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]amino]metil]-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (intermedio VI-12 preparado como se ha descrito anteriormente, 0.40 g, 0.81 mmol) en piridina (2.00 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (0.15 ml, 1.65 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el producto deseado (0.25 g). LCMS (método 1): m/z 478 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.04 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.55 (t, 3H), 1.86 (s, 6H), 3.83 (c, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

Ejemplo H7: Preparación de 6-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P19)



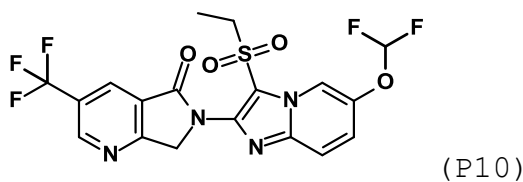
(P19)

A una solución de 6-(3-etilsulfonil-6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio V-5-a preparado

-200-

como se ha descrito anteriormente) (40 mg, 0.094 mmol) en acetonitrilo (0.8 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3 equiv., 0.281 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1.3 equiv., 0.122 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación, se añadió en agua (10 ml), y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía combiflash (acetato de etilo al 50-60 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (32 mg). LCMS (método 1): m/z 491 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.09 min.

Ejemplo H8: Preparación de 6-[6-(difluorometoxi)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P10)

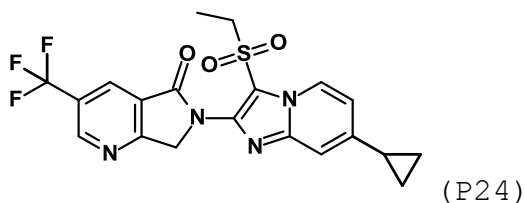


A una solución de 6-(3-etilsulfonil-6-hidroxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (intermedio V-5-a preparado como se ha descrito anteriormente) (0.1 g, 0.235 mmol) y carbonato de potasio (1.5 equiv., 0.352 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (2.0 equiv., 0.469 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas, a continuación, se diluyó con agua (20 ml), y el producto se extrajo con

-201-

acetato de etilo (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por combiflash (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (26 mg). LCMS (método 1): m/z 477 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.00 min.

Ejemplo H9: Preparación de 6-(7-ciclopropil-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P24)

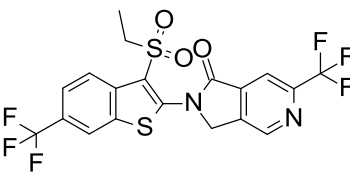
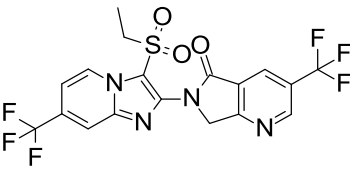
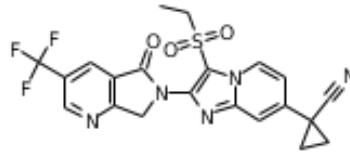


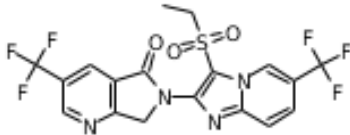
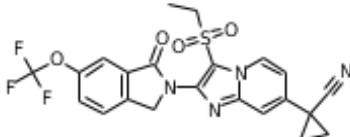
A 6-(7-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (compuesto P22) (240 mg, 0.40 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (0.8 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3 equiv.), ácido ciclopropilborónico (2 equiv.) y la solución se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0.05 equiv.) y la solución se lavó abundantemente adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos, a continuación, se calentó en el microondas a 110 °C durante 1.5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida

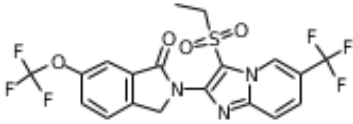
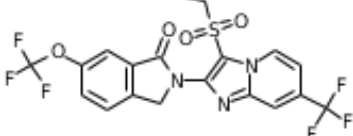
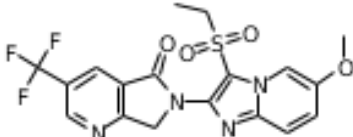
-202-

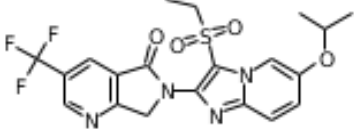
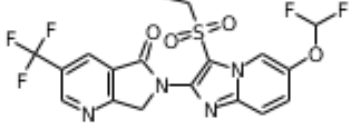
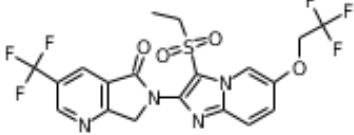
combiflash (acetato de etilo al 0-30 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado (133 mg) en forma de un sólido. LCMS (método 2): m/z 451 $[M+H]^+$, tiempo de retención 1.48 min.

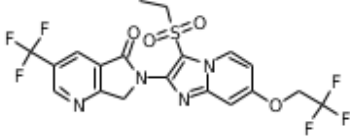
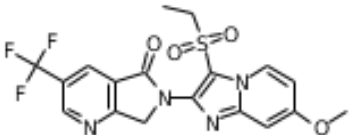
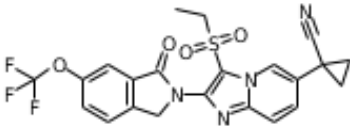
5 Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	m/z (medido)	Método	
10 P1	2-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)benzotiofen-2-il]-6-(trifluorometil)-3H-pirrólo[3,4-c]piridin-1-ona		1.16	495	1	--
15 P2	6-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.06	479	1	207-209
20 P3	1-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-		0.99	476	1	211-21

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
5	7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]ciclopropanocarbonitrilo					3
10						
15	P4 6-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.05	479	1	195-197
20						
25	P5 1-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometoxi)isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-7-il]ciclopropanocarbonitrilo		1.06	491	1	189-191
30						

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P6	2-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona		1.12	494	1	158-160
P7	2-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona		1.13	494	1	198-200
P8	6-(3-etilsulfonil-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.06	441	1	214-216

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P9	6-(3- etilsulfonil-6- isopropoxi- imidazo[1,2- a]piridin-2-il)- 3- (trifluorometil)- 7H-pirrólo[3,4- b]piridin-5-ona		1.0 5	469	1	18 5 - 18 7
P10	6-[6- (difluorometoxi)- 3-etilsulfonil- imidazo[1,2- a]piridin-2-il]- 3- (trifluorometil)- 7H-pirrólo[3,4- b]piridin-5-ona		1.0 0	477	1	19 6 - 19 8
P11	6-[3- etilsulfonil-6- (2,2,2- trifluoroetoxi)im- idazo[1,2- a]piridin-2-il]- 3- (trifluorometil)-		1.0 4	509	1	18 8 - 19 0

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
5	7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona					
10	6-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.03	509	1	120-122
15						
20	6-(3-etilsulfonil-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.31	441	2	106-109
25						
30	1-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometoxi)]		1.04	491	1	90-92

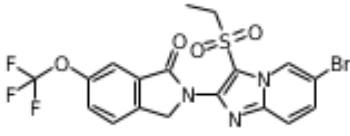
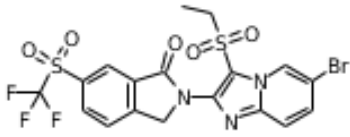
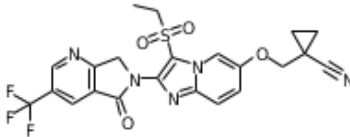
N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
5	isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo					
10	1-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo		0.98	476	1	224-226
15	P15					
20	1-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometil)isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]ciclopropanocarbonitrilo		1.03	475	1	212-214
25	P16					

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P17	2-[6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona		1.09	490	1	164-166
P18	6-[6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.10	475	1	187-190
P19	6-[6-(2,2-difluoroetoxi)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.09	491	1	188-190

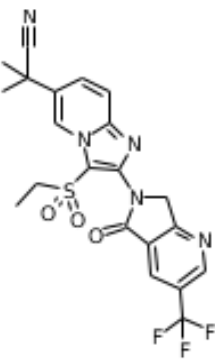
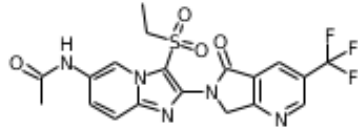
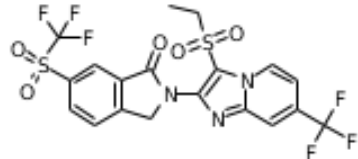
N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P20	2-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oxi-2-metilpropanonitrilo		1.10	494	1	149-151
P21	6-(6-bromo-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.11	489/491	1	218-220
P22	6-(7-bromo-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.05	489/491	1	225-227

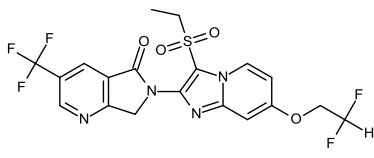
N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P23	6-(3-etilsulfonil-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.43	425	2	166-168
P24	6-(7-ciclopropil-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.48	451	2	190-192
P25	6-[7-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.11	475	1	215-217

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P26	2-[3-etilsulfonil-2-[1-oxo-6-(trifluorometoxi)isoindolin-2-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oxi-2-metilpropanonitrilo		1.52	509	2	186-188
P27	6-(6-ciclopropil-3-etilsulfonilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona		1.05	451	1	210-212
P28	2-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona		1.45	524	2	208-210

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P29	2-(6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometoxi)isoindolin-1-ona		1.15	504/506	1	217-219
P30	2-(6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-6-(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona		1.14	552/554	1	251-253
P31	1-[[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]oximetil]ciclopropanocarbonitrilo		1.06	506	1	238-240

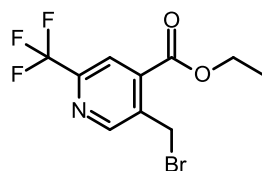
N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
P32	2-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona		1.13	542	1	264-266
P33	2-[3-etilsulfonil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-6-(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona		1.53	572	2	215-217
P34	6-(difluorometoxi)-2-[3-etilsulfonil-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-		1.09	476	1	169-171

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
5	il]isoindolin-1-ona					
10	2-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2-metilpropanonitrilo		1.04	478	1	209-211
15						
20	N-[3-etilsulfonil-2-[5-oxo-3-(trifluorometil)-7H-pirrólo[3,4-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]acetamida		1.25	468	2	248-250
25						
30	2-[3-etilsulfonil-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-		1.15	542	1	114-111

N.º	Nombre según la IUPAC	Estructuras	LCMS			P.f. (°C)
			T _r (min)	(medido)	Método	
5	a]piridin-2-il]-6-					6
10	(trifluorometilsulfonil)isoindolin-1-ona					
15	6-[7-(2,2-difluoroetoxi)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-3-(trifluorometil)-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona		1.06	491	1	188-190

Preparación de intermedios:

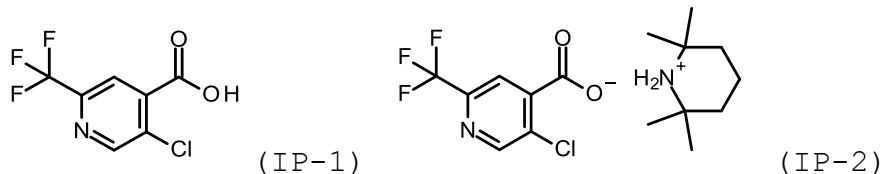
Ejemplo I1: Preparación de 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-5)



(IP-5)

Etapas A1: Preparación de ácido 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (producto intermedio IP-1) y 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ilo (producto intermedio IP-2)

-216-



5 Se añadió gota a gota una disolución de butil-litio 2.0 M en tetrahidrofurano (165 ml, 330 mmol, 4.00 equiv.) a una disolución enfriada a -78 °C de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (35.0 g, 248 mmol, 3.00 equiv.) en tetrahidrofurano (500 ml). Después de la adición completa,

10 la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -50 °C y se enfrió de nuevo a -78 °C antes de añadir una disolución de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridina (15.0 g, 82.6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de añadirse a través de una

15 cánula a una solución saturada en CO₂ de tetrahidrofurano enfriado a -78 °C. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml).

20 La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ilo (producto

25 intermedio IP-2). La fase acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con una mezcla 90/10 de diclorometano/metanol (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (producto

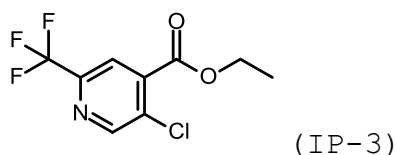
30

-217-

intermedio IP-1). Ambos materiales se usaron en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método 1): m/z 226 [M+H]⁺, tiempo de retención 0.67 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ/ppm: 8.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H) para ácido 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (IP-1).

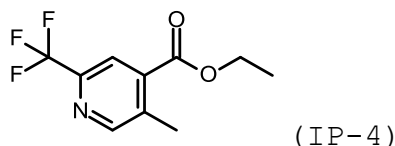
Etapa A2: Preparación de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-3)



Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (producto intermedio IP-1) preparado tal como se ha descrito anteriormente) (1.00 g, 4.43 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (1.00 ml) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2x 30 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) para dar el compuesto deseado en forma de un líquido de color amarillo. LCMS (método 1): m/z 254 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.10 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.45 (t, J = 7.12 Hz, 3H), 4.49 (c, J = 7.12 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Etapa A3: Preparación de 5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-4)

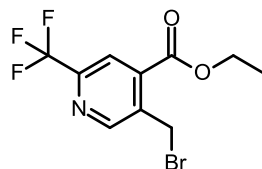
-218-



Se añadieron fosfato de tripotasio (4.5 g, 21.3 mmol, 3.0 equiv.) y triciclohexilfosfina (0.2 g, 0.71 mmol, 0.10 equiv.) a una mezcla de 5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-3 preparado tal como se ha descrito anteriormente) (1.8 g, 7.1 mmol) y ácido metil-borónico (1.3 g, 21.3 mmol, 3.0 equiv.) en tolueno (50 ml) y agua (5.0 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min antes de añadir acetato de paladio (0.08 g, 0.035 mmol, 0.05 equiv.). La purga se continuó durante 10 min y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y se filtró sobre Celite (lavada con acetato de etilo). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación del material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) proporcionó el compuesto deseado en forma de un líquido de color amarillo pálido. LCMS (método 1): m/z 234 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.08 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.44 (t, J = 7.16 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.44 (c, J = 7.16 Hz, 2H), 8.08 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H).

Etapa A4: Preparación de 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-5)

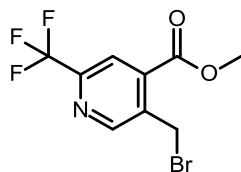
-219-



(IP-5)

Se añadieron N-bromosuccinimida (1.40 g, 7.80 mmol, 1.40 equiv.) y peróxido de benzoílo (0.42 g, 1.70 mmol, 0.30 equiv.) a una disolución de 5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de etilo (producto intermedio IP-4 preparado tal como se ha descrito anteriormente) (1.30 g, 5.60 mmol) en tetraclorometano (45 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 ml), y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) para dar el producto deseado. LCMS (método 1): m/z 312/314 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.12 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 1.44 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 4.50 (c, J = 7.15 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

De forma similar, puede prepararse 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (IP-6):

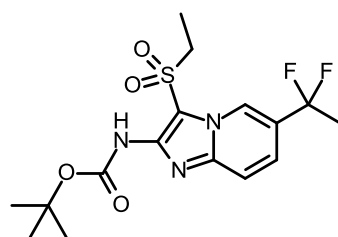


(IP-6)

-220-

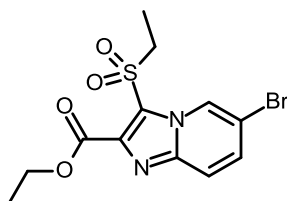
LCMS (método 1): m/z 298/300 [M+H]⁺, tiempo de retención 1.06 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 4.04 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

Ejemplo I2: Preparación de N-[6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio IQ-7)



(IQ-7)

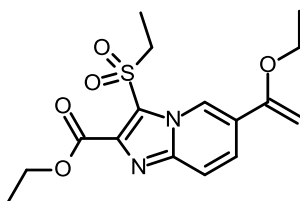
Etapa 1: Preparación de 6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-7)



(IP-7)

Obtenido a partir de 6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (CAS 2093460-48-9) siguiendo el procedimiento del Ejemplo H3/etapa 5. LCMS (método 1): m/z 361/363 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 0.93 min.

Etapa 2: Preparación de 6-(1-etoxivinil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-8)

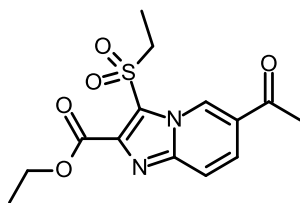


(IP-8)

-221-

A una solución de 6-bromo-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-7 preparado como se ha descrito anteriormente) (5 g, 13.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (52.6 ml) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (6.0 g, 15.78 mmol, 5.61 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 15 minutos, a continuación, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.466 g, 0.657 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de 6-acetil-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-9)



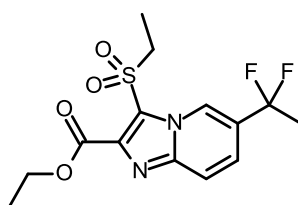
(IP-9)

A la solución en bruto de 6-(1-etoxivinil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-8) obtenida anteriormente se le añadió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (20 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se filtró a través de Celite, el lecho de Celite se lavó usando acetato de etilo (20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por

-222-

combiflash (gel de sílice, acetato de etilo al 30-60 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado. LCMS (método 1): m/z 325 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 0.96 min.

5 Etapla 4: Preparación de 6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-10)

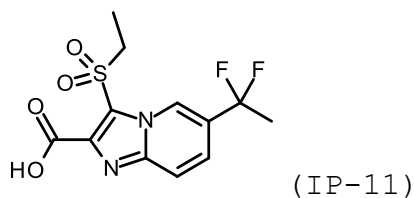


(IP-10)

10 A una solución de 6-acetil-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-9 preparado como se ha descrito anteriormente) (2.6 g, 7.6 mmol) en tolueno (26 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió
15 gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (13 g, 30 mmol, 11 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, se enfrió y se inactivó cuidadosamente
20 añadiendo una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Después de la dilución adicional con agua enfriada con hielo (100 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (3x 75 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a
25 presión reducida. El residuo se purificó por combiflash (acetato de etilo al 20-50 % en ciclohexano) para proporcionar el producto deseado. LCMS (método 1): m/z 347 $[M+H]^+$, tiempo de retención Tr = 1.04 min.

30 Etapla 5: Preparación de ácido 6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio IP-11)

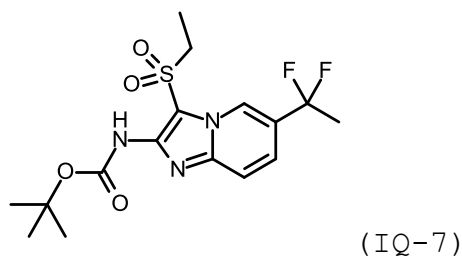
-223-



Obtenido a partir de 6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxilato de etilo (intermedio IP-10) siguiendo el procedimiento del Ejemplo H3/etapa 6.

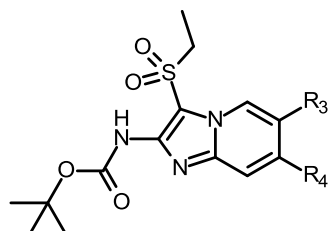
LCMS (método 1): m/z 319 [M+H]⁺, tiempo de retención Tr = 0.92 min.

Etapa 6: Preparación de N-[6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (intermedio IQ-7)



Obtenido a partir de ácido 6-(1,1-difluoroetil)-3-etilsulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (intermedio IP-11) siguiendo el procedimiento del Ejemplo H3/etapa 7. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 3.68 (c, 2H), 2.08 (t, J=19.07 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).

Tabla Q: Ejemplos de compuestos intermedios de fórmula
(XIX-Qa-1)



(XIX-Qa-1)

N.º	R ₃	R ₄	¹ H RMN
IQ-1	CF ₃	H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.36 (t, 3 H) 1.56 (s, 9 H) 3.28 (c, 2 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H).
II-1	H	CF ₃	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.27 (t, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 3.66 (c, 2 H) 7.47 (dd, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.94 (d, 1 H) 9.57 (s, 1 H).
IQ-2	H		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.33 (t, 3 H) 1.50 - 1.55 (m, 2 H) 1.56 (s, 9 H) 1.87 - 1.96 (m, 2 H) 3.24 (c, 2 H) 7.05 (dd, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.61 (dd, 1 H).
IQ-3		H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.36 (t, 3 H) 1.44 - 1.50 (m, 2 H) 1.57 (s, 9 H) 1.80 - 1.85 (m, 2 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 8.23

5

10

15

20

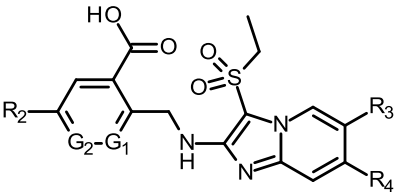
25

30

N.°	R ₃	R ₄	¹ H RMN
			(s, 1 H) 8.65 (s, 1 H).
IQ-4	H	OCH ₃	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (t, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 3.54 (c, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 6.89 (dd, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 8.55 (d, 1 H) 9.24 (s, 1 H).
IQ-5	OCH ₃	H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.34 (t, 3 H) 1.56 (s, 9 H) 3.24 (c, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 7.23 (dd, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H).
IQ-6	H	Br	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 1.55 (s, 9 H) 3.23 (c, 2 H) 7.13 (dd, 1 H) 7.91 (dd, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.48 (dd, 1 H).
IQ-7	CF ₂ CH ₃	H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 3.68 (c, 2H), 2.08 (t, <i>J</i> =19.07 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, 3H).
III-7	H	OCH ₂ CF ₃	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.32 (t, 3 H) 1.56 (s, 9 H) 3.22 (c, 2 H) 4.41 (c, 2 H) 6.79 (dd, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.51 (d, 1 H).
IQ-8	Br	H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm

N.º	R ₃	R ₄	¹ H RMN
			1.25 (t, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 3.66 (c, 2 H) 7.70 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H).
VI-9		H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.26 (t, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 1.77 (s, 6 H) 3.65 (c, 2 H) 7.77 - 7.84 (m, 2H) 8.79 (s, 1 H) 9.40 (s, 1 H).
IQ-9	H	CF ₂ CH ₃	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.25 (t, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 1.98 - 2.12 (m, 3 H) 3.63 (c, 2 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.85 (d, 1 H) 9.48 (s, 1 H).
IQ-10		H	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.69 - 0.80 (m, 2 H) 1.01 - 1.10 (m, 2 H) 1.33 (t, 3 H) 1.56 (s, 9 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 3.24 (c, 2 H) 7.15 (dd, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H).

Tabla R: Ejemplos de compuestos intermedios de fórmula (X-Qa-1)



(X-Qa-1)

N.º	R ₃	R ₄	G ₁	G ₂	R ₂	LCMS
-----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------

5

10

15

20

25

30

						Tr (min)	[M-H] ⁻ (medido)	Método
IR-1 (II-7)	H	CF ₃	N	CH	CF ₃	1.04	495	1
IR-2	H	1-CNCyPr	N	CH	CF ₃	0.96	492	1
IR-3	CF ₃	H	N	CH	CF ₃	1.51	495	2
IR-4	H	1-CNCyPr	CH	CH	OCF ₃	1.04	507	1
IR-5	CF ₃	H	CH	CH	OCF ₃	1.10	510	1
IR-6	H	CF ₃	CH	CH	OCF ₃	1.11	510	1
IR-7	OCH ₃	H	N	CH	CF ₃	0.94	457	1
IR-8	OCH(CH ₃) ₂	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-9	OCHF ₂	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-10	OCH ₂ CF ₃	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-11	H	OCH ₂ CF ₃	N	CH	CF ₃	1.02	525	1
IR-12	H	OCH ₃	N	CH	CF ₃	0.93	457	1
IR-13	1-CNCyPr	H	CH	CH	OCF ₃	1.01	507	1
IR-14	1-CNCyPr	H	N	CH	CF ₃	0.95	492	1
IR-15	1-CNCyPr	H	CH	CH	CF ₃	1.00	491	1
IR-16	CF ₂ CH ₃	H	CH	CH	OCF ₃	1.06	506	1
IR-17	CF ₂ CH ₃	H	N	CH	CF ₃	1.09	491	1
IR-18	OCH ₂ CHF ₂	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-19	OC(CH ₃) ₂ (CN)	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-20 (IV-3)	Br	H	N	CH	CF ₃	1.01	505/507	1
IR-21	H	Br	N	CH	CF ₃	1.48	505/507	2
IR-22	H	CH ₃	N	CH	CF ₃	-	-	-

N.º	R ₃	R ₄	G ₁	G ₂	R ₂	LCMS		
						T _r (min)	[M-H] ⁻ (medido)	Método
IR-23	H	CyPr	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-24	H	CF ₂ CH ₃	N	CH	CF ₃	1.09	491	1
IR-25	OC(CH ₃) ₂ (CN)	H	CH	CH	OCF ₃	-	-	-
IR-26	CyPr	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-27	H	OCH ₂ CF ₃	CH	CH	OCF ₃	1.09	540	1
IR-28	Br	H	CH	CH	OCF ₃	1.14	520/522	1
IR-29	Br	H	CH	CH	S(O ₂)CF ₃	1.10	568/570	1
IR-30	OCH ₂ (1-CNCyPr)	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-31	CF ₃	H	CH	CH	S(O ₂)CF ₃	1.10	558	1
IR-32	H	OCH ₂ CF ₃	CH	CH	S(O ₂)CF ₃	1.51	588	2
IR-33	CF ₃	H	CH	CH	OCHF ₂	1.09	492	1
IR-34	C(CH ₃) ₂ CN	H	N	CH	CF ₃	1.02	494	1
IR-35	NH(CO)CH ₃	H	N	CH	CF ₃	-	-	-
IR-36	H	CF ₃	CH	CH	S(O ₂)CF ₃	1.13	558	1
IR-37	OCH ₃	H	CH	CH	OCF ₃	1.09	472	1

en donde CyPr = ciclopropilo y 1-CNCyPr = 1-cianociclopropilo

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, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilenoamino, macrólidos, neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*.

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con principios activos (la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos en las Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12, F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18, y la Tabla P de la presente invención"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX;

un principio activo de control de insectos seleccionado de
abamectina + TX, acequinocilo + TX, acetamiprid + TX,
acetoprol + TX, acrinatrina + TX, acinonapir + TX,
afidopiropeno + TX, afoxolaner + TX, alanicarb + TX,
5 aletrina + TX, alfa-cipermetrina + TX, alfametrina + TX,
amidoflumet + TX, aminocarb + TX, azociclotina + TX,
bensultap + TX, benzoximato + TX, benzpirimoxán + TX,
betaciflutrina + TX, beta-cipermetrina + TX, bifenazato +
TX, bifentrina + TX, binapacril + TX, bioaletrina + TX,
10 bioaletrina S)-ciclopentilisómero + TX, biorresmetrina +
TX, bistriflurón + TX, broflanilida + TX, broflutrinato +
TX, bromofos-etilo + TX, buprofezina + TX, butocarboxim +
TX, cadusafós + TX, carbarilo + TX, carbosulfán + TX,
cartap + TX, Número CAS: 1632218-00-8 + TX, Número CAS:
15 1808115-49-2 + TX, Número CAS: 2032403-97-5 + TX, Número
CAS: 2044701-44-0 + TX, Número CAS: 2128706-05-6 + TX,
Número CAS: 2246757-58-2 (o 2249718-27-0) + TX, Número CAS:
907187-07-9 + TX, clorantraniliprol + TX, clordano + TX,
clorfenapir + TX, cloropraletina + TX, cromafenozida + TX,
20 clenpirin + TX, cloetocarb + TX, clotianidina + TX, N-
metilcarbamato de 2-clorofenilo (CPMC) + TX, cianofenfós +
TX, ciantraniliprol + TX, ciclaniliprol + TX,
ciclobutrifluram + TX, cicloprotrina + TX, cicloxaprid +
TX, cicloxaprid + TX, cienopirafeno + TX, cietpirafeno +
25 TX, ciflumetofeno + TX, ciflutrina + TX, cihalodiamida +
TX, cihalotrina + TX, cipermetrina + TX, cifenotrina + TX,
ciproflanilida + TX, ciromazina + TX, deltametrina + TX,
diafentiurón + TX, dialifós + TX, dibromo + TX,
dicloromezotiaz + TX, diflovidazina + TX, diflubenzurón +
30 TX, dimpropiridaz + TX, dinactina + TX, dinocap + TX,
dinotefurano + TX, dioxabenzofós + TX, emamectina (o

Benzoato de Enamectina) + TX, empenetrina + TX, épsilon -
momfluorotrina + TX, épsilon-metoflutrina + TX,
esfenvalerato + TX, etión + TX, etiprol + TX, etofenprox +
TX, etoxazol + TX, famfur + TX, fenazaquina + TX,
5 fenflutrina + TX, fenitrotión + TX, fenobucarb + TX,
fenotiocarb + TX, fenoxocarb + TX, fenpropatrina + TX,
fenpiroximato + TX, fensulfotión + TX, fentiión + TX,
fentinacetato + TX, fenvalerato + TX, fipronilo + TX,
flometoquina + TX, flonicamid + TX, fluacripirim + TX,
10 fluazaindolizina + TX, fluazurón + TX, flubendiamida + TX,
flubenzimina + TX, flucitrinato + TX, fluciclofurón + TX,
flucitrinato + TX, fluensulfona + TX, flufenerim + TX,
flufenprox + TX, flufiprol + TX, fluhexafón + TX,
flumetrina + TX, fluopiram + TX, flupentiofenox + TX,
15 flupiradifurona + TX, fluporimin + TX, fluralaner + TX,
fluvalinato + TX, fluxametamida + TX, fostiazato + TX,
gamma-cihalotrina + TX, gossypure™ + TX, guadipir + TX,
halofenozida + TX, halofenozida + TX, halfenprox + TX,
heptaflutrina + TX, hexitiazox + TX, hidrametilnón + TX,
20 imiciafós + TX, imidacloprid + TX, imiprotrina + TX,
indoxacarb + TX, yodometano + TX, iprodiona + TX,
isocicloseram + TX, isotioato + TX, ivermectina + TX,
kappa-bifentrina + TX, kappa-teflutrina + TX, lambda-
cihalotrina + TX, lepimectina + TX, lufenurón + TX,
25 metaflumizona + TX, metaldehído + TX, metam + TX, metomilo
+ TX, metoxifenoazida + TX, metoflutrina + TX, metolcarb +
TX, mexacarbato + TX, milbemectina + TX, momfluorotrina +
TX, niclosamida + TX, nicofluprol + TX; nitenpiram + TX,
nitiazina + TX, ometoato + TX, oxamilo + TX, oxazosulfil +
30 TX, paratión-etilo + TX, permetrina + TX, fenotrina + TX,
fosfocarb + TX, butóxido de piperonilo + TX, pirimicarb +

TX, pirimifos-etilo + TX, pirimifos-metil + TX, virus de polihedrosis + TX, praletrina + TX, profenofós + TX, profenofós + TX, proflutrina + TX, propargita + TX, propetamfós + TX, propoxur + TX, protiofós + TX, 5 protrifenbuto + TX, piflubumida + TX, pimetrozina + TX, piraclofós + TX, pirafluprol + TX, piridaben + TX, piridalilo + TX, pirifluquinazona + TX, pirimidifeno + TX, piriminostrobina + TX, piriprol + TX, piriproxifeno + TX, resmetrina + TX, sarolaner + TX, selamectina + TX, 10 silafluofeno + TX, espinotoram + TX, espinosad + TX, espiroclorfen + TX, espiromesifeno + TX, espiropidiona + TX, espirotetramat + TX, sulfoxaflor + TX, tebufenozida + TX, tebufenpirad + TX, tebupirimifós + TX, teflutrina + TX, temefós + TX, tetraclorantraniliprol + TX, tetradifón + TX, 15 tetrametrina + TX, tetrametilflutrina + TX, tetranactina + TX, tetraniliprol + TX, theta-cipermetrina + TX, tiacloprid + TX, tiametoxam + TX, tiociclam + TX, tiodicarb + TX, tiofanox + TX, tiometón + TX, tiosultap + TX, tioxazafeno + TX, tolfenpirad + TX, toxafeno + TX, tralometrina + TX, 20 transflutrina + TX, triazamato + TX, triazofós + TX, triclorfón + TX, tricloronato + TX, triclorfón + TX, triflumezopirim + TX, ticlopirazoflor + TX, zeta-cipermetrina + TX, extracto de algas marinas y producto de fermentación derivado de melaza + TX, extracto de algas marinas y producto de fermentación derivado de melaza que 25 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 de algas marinas y productos de plantas fermentados que comprenden fitohormonas + TX, vitaminas + TX, cobre quelado 30 con EDTA + TX, cinc + TX, y hierro + TX, azadiractina + TX,

-233-

Bacillus aizawai + TX, Bacillus chitinosporus AQ746 (n.º de registro de NRRL B-21 618) + TX, Bacillus firmus + TX, 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 registro de ATCC 55608) + TX, Bacillus sp. AQ177 (n.º de registro de ATCC 55609) + TX, Bacillus subtilis sin
10 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 (n.º de registro de NRRL B-50455) + TX, Bacillus subtilis AQ713 (n.º de registro de NRRL B-21661) + TX, Bacillus
15 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 de NRRL B-21530) + TX, Bacillus thuringiensis subspec. kurstaki BMP 123 + TX, Beauveria bassiana + TX, D-limoneno
20 + TX, granulovirus + TX, harpina + TX, Nucleopolyhedrovirus de Helicoverpa armigera + TX, Nucleopolyhedrovirus de Helicoverpa zea + TX, Nucleopolyhedrovirus de Heliothis virescens + TX, Nucleopolyhedrovirus de Heliothis punctigera + TX, Metarhizium spp. + TX, Muscodor albus 620
25 (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, Pasteuria penetrans + TX, Pasteuria ramosa + TX, Pasteuria
30 thornei + TX, Pasteuria usgae + TX, P-cimeno + TX, virus de la granulosis de Plutella xylostella + TX,

-234-

Nucleopolihedrovirus de *Plutella xylostella* + TX, virus de polihedrosis + TX, Piretro + TX, QRD 420 (una mezcla de 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 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 del grupo de sustancias que consiste en betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX;

un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, cruromato (1011) + 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) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX;

-235-

un avicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX;

- 5 un bactericida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-tiona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre según la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, 15 hidrargafeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratada (483) + TX, bis(dimetilditioicarbamato) de níquel (nombre según la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilinona (590) + TX, ácido oxolínico 20 (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX;
- 25 un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (nombre alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre alternativo) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (nombre alternativo) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (nombre alternativo) (28) + TX, 30 TX, *Anagrus atomus* (nombre alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX,

Aphidius colemani (nombre alternativo) (34) + TX,
Afidoteles afidimyza (nombre alternativo) (35) + TX,
Autographa californica NPV (nombre alternativo) (38) + TX,
Bacillus firmus (nombre alternativo) (48) + TX, *Bacillus*
5 *sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus*
thuringiensis Berliner (nombre científico) (51) + TX,
Bacillus thuringiensis subsp. *aizawai* (nombre científico)
(51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*
(nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis*
10 subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus*
thuringiensis subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) +
TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre
científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (nombre
alternativo) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (nombre
15 alternativo) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (nombre
alternativo) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri*
(nombre alternativo) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV
(nombre alternativo) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (nombre
alternativo) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (nombre
20 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*
25 *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*
30 *anisopliae* var. *acridum* (nombre científico) (523) + TX,
Metarhizium anisopliae var. *anisopliae* (nombre científico)

-237-

(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 del grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre según la IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX;

un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre alternativo) [CCN] + TX, 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 (alternative name) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tiotepa (nombre

-238-

alternativo) [CCN] + TX, tretamina (nombre alternativo) [CCN] y uredepa (nombre alternativo) [CCN] + TX;

una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo

con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre según la IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-

dodec-7-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (nombre según la IUPAC) (436) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (437) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo (nombre según la IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-icos-13-en-10-ona (nombre según la IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-al (nombre según la IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (784) + TX, acetato de (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre según la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre según la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlelure (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlemona (nombre alternativo) (167) + TX, cuelure (nombre alternativo) (179) + TX, disparlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la

-239-

IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalure (nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, frontalina (nombre alternativo) [CCN] + TX, gosiplure (nombre alternativo) (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure II (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure III (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure IV (nombre alternativo) (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol (nombre alternativo) [CCN] + TX, ipsenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, japonilure (nombre alternativo) (481) + TX, lineatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, litlure (nombre alternativo) [CCN] + TX, looplure (nombre alternativo) [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico (nombre alternativo) [CCN] + TX, eugenol metílico (nombre alternativo) (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (589) + TX, orfralure (nombre alternativo) [CCN] + TX, orictalure (nombre alternativo) (317) + TX, ostramona (nombre alternativo) [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidina (nombre alternativo) (736) + TX, sulcatol (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₁ (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₂ (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure C (nombre alternativo) (839) y trunc-call (nombre alternativo) [CCN] + TX;

-240-

un repelente de insectos seleccionado del grupo de 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 la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX;

un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de bis(tributilestaño) (nombre según la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre según la IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributilestaño (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX;

un nematocida seleccionado del grupo de sustancias que 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

-241-

con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX,
1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-
diclorotetrahidrotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical
Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina
5 (nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-
1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC)
(1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (nombre
alternativo) (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol
[CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX,
10 aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) +
TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX,
butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós
(109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de
carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX,
15 cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX,
cloetocarb (999) + TX, ciclobutrifluram + TX, citocininas
(nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX,
DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) +
TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós (nombre
20 alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina
(nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX,
benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre
alternativo) [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX,
dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX,
25 fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) +
TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX,
furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GY-81 (código
de desarrollo) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX,
yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofós
30 (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina (nombre
alternativo) [CCN] + TX, kinetina (nombre alternativo)

-242-

(210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (nombre alternativo) (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX, fluopiram + TX;

un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX;

un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias que consiste en acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo) (720) + TX;

un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio

-243-

(640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (incluida alfa-bromadiolona) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (nombre alternativo) (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escilirrosida (1390) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estricnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de zinc (640) + TX;

un compuesto sinérgico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (nombre alternativo) (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo

-244-

(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;

5 un repelente de animales seleccionado del grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxiclорuro de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, diciclopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de zinc [CCN] y ziram (856) + TX;

10 un virucida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX;

15 un protector de lesiones seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de mercurio (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX;

20 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 n + TX, 25 amidotioato + TX, amitón + TX, hidrogenooxalato de amitón + TX, amitraz + TX, aramita + TX, óxido arsenioso + TX, azobenceno + TX, azotoato + TX, benomilo + TX, benoxafós + TX, benzoato de bencilo + TX, bixafeno + TX, brofenvalerato + TX, bromo-ciclen + TX, bromofós + TX, bromopropilato + TX, buprofezina + TX, butocarboxim + TX, butoxicarboxim + TX, 30 butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio + TX,

camfeclor + TX, carbanolato + TX, carbofenotión + TX,
cimiazol + TX, quinometionat + TX, clorbensida + TX,
clordimeform + TX, clorhidrato de clordimeform + TX,
clorfenetol + TX, clorfensón + TX, clorfensulfuro + TX,
5 clorobencilato + TX, cloromebuform + TX, clorometiurón +
TX, cloropropilato + TX, clortiofós + TX, cinerina I + TX,
cinerina II + TX, cinerinas + TX, closantel + TX, coumafós
+ TX, crotamitón + TX, crotoxifós + TX, cufraneb + TX,
ciantoato + TX, DCPM + TX, DDT + TX, demefión + TX,
10 demefión-O + TX, demefión-S + TX, demetón-metilo + TX,
demetón-O + TX, demetón-O-metilo + TX, demetón-S + TX,
demetón-S-metilo + TX, demetón-S-metilsulfón + TX,
diclofluánida + TX, diclorvós + TX, diclifós + TX,
dienoclor + TX, dimefox + TX, dinex + TX, dinex-diclexina +
15 TX, dinocap-4 + TX, dinocap-6 + TX, dinocetón + TX,
dino-pentón + TX, dinosulfón + TX, dinoterbón + TX,
dioxatión + TX, difenilsulfona + TX, disulfiram + TX, DNOC
+ TX, dofenapina + TX, doramectina + TX, endotión + TX,
eprinomectina + TX, etoato-metilo + TX, etrimfós + TX,
20 fenazaflor + TX, óxido de fenbutatina + TX, fenotiocarb +
TX, fenpirad + TX, fenpiroximato + TX, fenpirazamina + TX,
fensón + TX, fentrifanilo + TX, flubenzimina + TX,
flucicloxurón + TX, fluenetilo + TX, fluorbensida + TX, FMC
1137 + TX, formetanato + TX, clorhidrato de formetanato +
25 TX, formparanato + TX, gamma-HCH + TX, gliodina + TX,
halfenprox + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo +
TX, isocarbofós + TX, jasmolina I + TX, jasmolina II + TX,
jodfenfós + TX, lindano + TX, malonobeno + TX, mecarbam +
TX, mefosfolano + TX, mesulfeno + TX, metacrifós + TX,
30 bromuro de metilo + TX, metolcarb + TX, mexacarbato + TX,
oxima de milbemicina + TX, mipafox + TX, monocrotofós + 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, oxideprofós + 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, protidatión + TX, protoato + TX, piretrina I + TX, piretrina II + TX, piretrinas + TX, piridafentió + TX, pirimitato + TX, quinalfós + TX, quintiofós + TX, R-1492 + TX, fosglicina + TX, rotenona + TX, escradán + TX, sebufós + 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, tiometón + TX, tioquinox + TX, turingiensina + TX, triamifós + TX, triarateno + TX, triazofós + TX, triazurón + TX, trifenofós + TX, trinactina + 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 + TX, hidróxido de trifenilestaño + TX, crufoato + TX, piperazina + TX, tiofanato + TX, cloralosa + TX, fentió + TX, piridin-4-amina + TX, estriocnina + TX, 1-hidroxi-1H-piridin-2-tiona + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina + 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(dimetilditiocarbamato) de níquel + TX, nitrapirina
5 + TX, octilinona + TX, ácido oxolínico + TX,
oxitettraciclina + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio +
TX, probenazol + TX, estreptomicina + TX, sesquisulfato de
estreptomicina + TX, tecloftalam + TX, tiomersal + TX,
Adoxophyes orana GV + TX, Agrobacterium radiobacter + TX,
10 Amblyseius spp. + TX, Anagrapha falcifera 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
15 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
20 brassicae NPV + TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium
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,
25 Steinernema carpocapsae + TX, Steinernema feltiae + TX,
Steinernema glaseri + TX, Steinernema riobrave + TX,
Steinernema riobravus + TX, Steinernema scapterisci + TX,
Steinernema spp. + TX, Trichogramma spp. + TX, Typhlodromus
occidentalis + TX, Verticillium lecanii + TX, afolato + TX,
30 bisazir + TX, busulfano + TX, dimatif + TX, hemel + TX,
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, 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, 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-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, 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 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 + 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, 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, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfiniletilo + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo + TX, tiocianato de 2-(2-butoxietoxi)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-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 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, atidati3n + TX, azametif3s + TX, endotoxinas delta de Bacillus 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) 3ter + TX, borax + TX, bromfenvinf3s + TX, bromo-DDT + TX, bufencarb + TX, butacarb + TX,

butatiofós + 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,
5 clordecona + TX, cloroformo + TX, cloropicrina + TX,
clorfoxim + TX, clorprazofós + 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, cianofenfós +
10 TX, cianofós + TX, cicletrina + TX, citioato + TX, d-
tetrametrina + TX, DAEP + TX, dazomet + TX, decarbofurano +
TX, diamidafós + TX, dicaptón + TX, diclofentión + TX,
dicresilo + TX, diciclanilo + TX, dieldrina + TX, 5-
metilpirazol-3-il fosfato de dietilo + TX, dilor + TX,
15 dimeflutrina + TX, dimetán + TX, dimetrina + TX,
dimetilvinfós + TX, dimetilán + TX, dinoprop + TX, dinosam
+ TX, dinoseb + TX, diofenolán + TX, dioxabenzofós + TX,
diticrofós + TX, DSP + TX, ecdisterona + TX, EI 1642 + TX,
EMPC + TX, EPBP + TX, etafós + TX, etiofencarb + TX,
20 formiato de etilo + TX, dibromuro de etileno + TX,
dicloruro de etileno + TX, óxido de etileno + TX, EXD + TX,
fenclorfós + TX, fenetacarb + TX, fenitrotión + TX,
fenoxacrim + TX, fenpiritrina + TX, fensulfotión + TX,
fentión-etilo + TX, flucofurón + TX, fosmetilán + TX,
25 fospirato + TX, fostietán + TX, furatiocarb + TX, furetrina
+ TX, guazatina + TX, acetatos de guazatina + TX,
tetratiocarbonato de sodio + TX, halfenprox + TX, HCH + TX,
HEOD + TX, heptacloro + TX, heterofós + TX, HHDN + TX,
cianuro de hidrógeno + TX, hiquincarb + TX, IPSP + TX,
30 isazofós + TX, isobenzán + TX, isodrina + TX, isofenfós +
TX, isolano + TX, isoprotiolano + TX, isoxatión + TX,

-251-

hormona juvenil I + TX, hormona juvenil II + TX, hormona juvenil III + TX, keleván + TX, kinopreno + TX, arseniato de plomo + TX, leptofós + TX, lirimfós + TX, litidación + TX, metilcarbamato de m-cumenilo + TX, fosfuro de magnesio + TX, mazidox + TX, mecarfón + TX, menazón + TX, cloruro mercurioso + TX, mesulfenfós + TX, metam + TX, metam-potasio + TX, metam-sodio + TX, fluoruro de metanosulfonilo + TX, metocrotofós + TX, metopreno + TX, metotrina + TX, metoxiclor + TX, isotiocianato de metilo + TX, metilcloroformo + TX, cloruro de metileno + TX, metoxadiazona + TX, mirex + TX, naftalofós + 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-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, paratióon-metilo + TX, pentaclorofenol + TX, laurato de pentaclorofenilo + TX, PH 60-38 + TX, fenkaptón + TX, fosniclor + TX, fosfina + TX, foxim-metilo + TX, pirimetafós + TX, isómeros de policlorodidiciclopentadieno + TX, arsenito de potasio + TX, tiocianato de potasio + TX, precoceno I + TX, precoceno II + TX, precoceno III + TX, primidofós + TX, proflutrina + TX, promecarb + TX, protiofós + TX, pirazofós + TX, piresmetrina + TX, cuassia + TX, quinalfos-metilo + TX, quinothión + TX, rafoxanida + TX, resmetrina + TX, rotenona + TX, kadetrina + TX, riania + TX, rianodina + TX, sabadilla) + TX, escradán + TX, sebufós + TX, SI-0009 + TX, tiapronilo + TX, arsenito de sodio + TX, cianuro de sodio + TX, fluoruro de sodio + TX, hexafluorosilicato de sodio +

-252-

TX, pentaclorofenóxido de sodio + TX, selenato de sodio + TX, tiocianato de sodio + TX, sulcofurón + TX, sulcofurón-sodio + TX, fluoruro de sulfurilo + TX, sulprofós + TX, aceites de alquitrán + TX, tazimcarb + TX, TDE + TX, 5 tebupirimfós + TX, temefós + TX, teraletrina + TX, tetracloroetano + TX, ticrofós + TX, tiociclam + TX, hidrogenooxalato de tiociclam + TX, tionazina + TX, tiosultap + TX, tiosultap-sodio + TX, tralometrina + TX, transpermetrina + TX, triazamato + TX, triclormetafos-3 + 10 TX, tricloronato + TX, trimetacarb + TX, tolprocarb + TX, triclopiricarb + TX, tripreno + TX, veratrídina + TX, veratrína + TX, XMC + TX, zetametrina + TX, fosfuro de cinc + TX, zolaprofós + TX, y meperflutrina + TX, tetrametilflutrina + TX, óxido de bis(tributilestaño) + TX, 15 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- 20 metilrodanina + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-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, isamidofós + TX, kinetina + TX, composición de 25 Myrothecium verrucaria + TX, tetraclorotiofeno + TX, 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 30 + TX, bromadiolona + TX, brometalina + TX, clorofacinona + TX, colecalciferol + TX, coumaclor + TX, coumafurilo + TX,

coumatetralilo + TX, crimidina + TX, difenacoum + TX,
difetialona + TX, difacinona + TX, ergocalciferol + TX,
flocoumafen + TX, fluoroacetamida + TX, flupropadina + TX,
clorhidrato de flupropadina + TX, norbormida + TX,
5 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,
10 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, oxiclورو de cobre + TX,
diciclopentadieno + TX, tiram + TX, naftenato de cinc + TX,
15 ziram + TX, imanina + TX, ribavirina + TX, cloroinconazida
+ 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,
20 flusilazol + TX, flutriafol + TX, furametpir + TX,
hexaconazol + TX, imazalilo + TX, imiben-conazol + TX,
ipconazol + TX, metconazol + TX, miclobutanilo + TX,
paclobutrazol + TX, pefurazoato + TX, penconazol + TX,
protioconazol + TX, pirifenox + TX, procloraz + TX,
25 propiconazol + TX, pirisoxazol + TX, simeconazol + TX,
tebuconazol + TX, tetraconazol + TX, triadimefón + TX,
triadimenol + TX, triflumizol + TX, triticonazol + TX,
ancimidol + TX, fenarimol + TX, nuarimol + TX, bupirimato +
TX, dimetirimol + TX, etirimol + TX, dodemorf + TX,
30 fenpropidina + TX, fenpropimorf + TX, espiroxamina + TX,
tridemorf + TX, ciprodinilo + TX, mepanipirim + TX,

pirimetanilo + TX, fenciclonilo + TX, fludioxonilo + TX,
benalaxilo + TX, furalaxilo + TX, -metalaxilo -+ TX,
Rmetalaxilo + TX, ofurace + TX, oxadixilo + TX, carbendazim
+ TX, debacarb + TX, fuberidazol -+ TX, tiabendazol + TX,
5 clozolinato + TX, diclozolina + TX, miclozolina + TX,
procimidona + TX, vinclozolina + TX, boscalida + TX,
carboxina + TX, fenfuram + TX, flutolanilo + TX, mepronilo
+ TX, oxicarboxina + TX, pentiopirad + TX, tipluzamida +
TX, dodina + TX, iminoctadina + TX, azoxistrobina + TX,
10 dimoxistrobina + TX, enestroburina + TX, fenaministrobina +
TX, flufenoxistrobina + TX, fluoxastrobina + TX, kresoxim-
metilo + TX, metominostrobin + TX, trifloxistrobina + TX,
orisaastrobina + TX, picoxistrobina + TX, piraclostrobina +
TX, pirametostrobin + TX, piraoxistrobina + TX, ferbam +
15 TX, mancozeb + TX, 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, mancozeb + TX, oxina-cobre + TX, nitrotal-
isopropilo + TX, edifenfós + TX, iprobenfós + TX, fosdifeno
20 + TX, tolclofos-metilo + TX, anilazina + TX, bentiavalicarb
+ TX, blastidina-S + TX, cloroneb -+ TX, clorotalonilo +
TX, ciflufenamida + TX, cimoxanilo + TX, ciclobutrifluram +
TX, diclocimet + TX, diclomezina -+ TX, dicloran + TX,
dietofencarb + TX, dimetomorf -+ TX, flumorf + TX,
25 ditianona + TX, etaboxam + TX, etridiazol + TX, famoxadona
+ TX, fenamidona + TX, fenoxanilo + TX, ferimzona + TX,
fluazinam + TX, fluopicolida + TX, flusulfamida + TX,
fluxapirax + TX, fenhexamida + TX, fosetil-aluminio -+
TX, himexazol + TX, iprovalicarb + TX, ciazofamida + TX,
30 metasulfocarb + TX, metrafenona + TX, pencicurón + TX,
ftalida + TX, polioxinas + TX, propamocarb + TX,

-255-

piribencarb + TX, proquinazida + TX, piroquilón + TX,
piriofenona + TX, quinoxifeno + TX, quintoceno + TX,
tiadinilo + TX, triazóxido + TX, triciclazol + TX,
triforina + TX, validamicina + TX, valifenalato + TX,
5 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,
10 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 +
15 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-1*H*-pirazol-5-amina + TX, fluindapir + TX,
20 coumetoxistrobina (jiaxiangjunzhi) + TX, lvbenmixianan +
TX, diclobentiazox + TX, mandestrobina + TX, 3-(4,4-
difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisoquinolin-1-il)quinolona
+ TX, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-
quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol + TX, oxatiapiprolina + TX,
25 *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*-[(3*R*)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-
30 il]piridin-3-carboxamida + TX, *N*'-(2,5-dimetil-4-
fenoxifenil)-*N*-etil-*N*-metilformamidina + TX, *N*'-[4-(4,5-

-256-

diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetil-fenil]-N-etil-N-metil-
formamidina + 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-
5 [[(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-metil-
fenil]metil]carbamato de metilo + TX, 3-cloro-6-metil-5-
fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX,
10 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-
15 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,
20 isofetamida + TX, N-[2-[2,4-diclorofenoxi]fenil]-3-
(difluorometil)-1-metilpirazol-4-carboxamida + TX, N-[2-[2-
cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-
metilpirazol-4-carboxamida + TX, benzotrostrobina + TX,
fenamacrilo + TX, sal de cinc de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-
25 tiol (2:1) + TX, fluopiram + TX, flutianilo + TX,
fluopimomida + TX, pirapropoina + TX, picarbutrazox + TX,
2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetilindan-4-il)piridin-
3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-
trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 4-[[6-[2-
30 (2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-
triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX,

-257-

metiltetraprol + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-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, fluoxapiprolina + TX,

5 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,

10 [[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4H-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 + TX,

15 TX, N-octil-N'-[2-(octilamino)etil]etano-1,2-diamina + TX; N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1S)-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,

20 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

25 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-

30

-258-

trifluoro-1-hidroxietil)-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]tetrahydrofurano-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-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-flúor-quinolina-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, 8-flúor-N-[(1R)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida + TX, 8-flúor-N-[(1S)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-flúor-quinolina-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-flúor-quinolin-3-carboxamida + TX (estos compuestos pueden prepararse a 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-

-259-

trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 1-(6-cloro-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX (estos compuestos pueden prepararse a partir de los métodos 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, 4,4-difluoro-1-(5-flúor-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 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, 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 + 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-

-260-

[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-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 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 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-fluorofenil)-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 prepararse a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156290); 2-amino-6-metil-piridin-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 + 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-

-261-

(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX;
(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
5 documento WO 2018/153707); N'-(2-cloro-5-metil-4-fenoxi-
fenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX; N'-[2-cloro-4-(2-
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-
10 (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,
15 (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
20 (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
25 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-
30 oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[N-metoxi-C-metil-
carbonimidoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-

-262-

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 diospiri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, cepa K84 de *Agrobacterium radiobacter* (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, quistes de *Azotobacter* (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, cepa CM-1 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa AQ746 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa HB-2 de *Bacillus licheniformis* (Biostart™ RhizoBoost®) + TX, cepa 3086 de *Bacillus licheniformis* (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTiVO®) + TX, cepa I-1582 de *Bacillus firmus* + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, cepa AQ726 de *Bacillus mycoides* + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, cepa GB34 de *Bacillus pumilus* (Yield Shield®) + TX, cepa AQ717 de *Bacillus pumilus* + TX, cepa QST 2808 de *Bacillus pumilus* (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, cepa AQ175 de

Bacillus spp. + TX, cepa AQ177 de *Bacillus* spp. + TX, cepa 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 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa FZB24 de *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, Cry 2Ae de *Bacillus thuringiensis* + TX, Cry1Ab de *Bacillus thuringiensis* + TX, GC 91 de *Bacillus thuringiensis aizawai* (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, BMP 123 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Baritone®) + TX, HD-1 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Bioprotec-CAF/3P®) + TX, cepa BD#32 de *Bacillus thuringiensis* + TX, cepa AQ52 de *Bacillus thuringiensis* + TX, *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, especies de bacterias (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, GHA de *Beauveria bassiana* (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue

Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, hongo del cardo canadiense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, 5 *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* 10 *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* + 15 TX, *Cladosporium clorocephalum* + 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* 20 *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/ 25 *Carpovirusine*®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX, *Drechslera hawaiiensis* + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, 30 *Epicoccum* spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium*

-265-

oxysporum (Fusaclean®/Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum* + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa armigera* (Helicovex®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Helicoverpa zea* (Gemstar®) + TX, isoflavona - formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Lymantria Dispar* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microsphaeropsis ochracea* + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, cepa A3-5 de *Muscodor roseus* + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, cepa AARC-0255 de *Myrothecium verrucaria* (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, cepa D97 de *Ophiostoma 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*
5 *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,
10 *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,
15 *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*
20 *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*
25 *periplocum* + TX, *Rhanelia aquatilis* + TX, *Rhanelia* spp. +
TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX,
cepa AQ719 de *Rhodococcus globerulus* + TX, *Rhodosporidium*
diobovatum + TX, *Rhodosporidium toruloides* + TX,
Rhodotorula spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX,
30 *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX,
Rhodotorula rubra + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX,

-267-

Salinococcus roseus + TX, *Sclerotinia minor* + TX,
Sclerotinia minor (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX,
Scytalidium uredinicola + TX, virus de la polihedrosis
nuclear de *Spodoptera exigua* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX,
5 *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX,
Serratia spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX,
Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera littoralis* (Littovir®) +
TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas*
maltophilia + TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX,
10 *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX,
Streptomyces galbus + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX,
Streptomyces griseoviridis (Mycostop®) + TX, *Streptomyces*
lydicus (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108
(ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX,
15 *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX,
Trichoderma asperellum (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma*
gamsii (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) +
TX, TH 382 de *Trichoderma hamatum* + TX, *Trichoderma*
harzianum rifai (Mycostar®) + TX, T-22 de *Trichoderma*
20 *harzianum* (Triatum-P® + TX, PlantShield HC® + TX,
RootShield® + TX, Triatum-G®) + TX, T-39 de *Trichoderma*
harzianum (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX,
Trichoderma koningii + TX, *Trichoderma* spp. LC 52
(Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma*
25 *longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) +
TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX,
Trichoderma virens (anteriormente Gliocladium virens GL-21)
(SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, cepa ICC 080 de
Trichoderma viride (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans*
30 + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX,
Trichothecium roseum + TX, cepa 94670 de *Typhula*

phacorrhiza + TX, cepa 94671 de *Typhula phacorrhiza* + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, diversas bacterias y micronutrientes complementarios (Natural II®) + TX, diversos hongos (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*;

extractos de plantas que incluyen: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, IGR botánico (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extracto de *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiatae* (Botania®) + TX, extractos de clavo, romero, hierbabuena y aceite de tomillo (Garden insect killer®) + TX, Glicinbetaína (Greenstim®) + TX, ajo + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, aceite de nim + TX, *Nepeta cataria* (aceite de hierba gatera) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano (MossBuster®) + TX, aceite de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, Piretro + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto de plantas rutáceas (Soleo®) + TX, aceite de soya (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,

-269-

mezcla de extractos de clavo, romero y hierbabuena (EF 400®) + TX, mezcla de clavo, hierbabuena, aceite de ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®);

5 feromonas incluyendo: feromona de gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, feromona de la polilla de la manzana (Dispensador Paramount -(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, feromona de la polilla de la vid (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, feromona de enrolladores de las hojas (3M MEC - LR Sprayable Pheromone®) + TX, muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, feromona de la polilla oriental de la fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, feromona del barrenador del melocotonero (Isomate-P®) + TX, feromona del gusano alfiler del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, polvo Entostat (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11 tetradecatrienilo acetato + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-Hexadecatrienal + TX, (E + TX, Z)-7 + TX, acetato de 9-dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo;

15 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* (Ambililine® + TX, Spical®) + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex® + TX, Bugline cucumeris®) + TX, *Amblyseius*

20

25

30

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, 5 *Anagrus loecki* + TX, *Anagrus pseudococchi* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Ahipar®) + TX, 10 *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* 15 (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* 20 + 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* 25 *plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, 30 *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX,

Diglyphus isaea (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX,
 5 *Eretmoceris eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + 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,
 10 *Eretmoceris hayati* + TX, *Eretmoceris mundus* (Bemipar® + TX, 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
 15 *Beehome*®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX,
 20 *Nemaseek*® + TX, *Terranem-Nam*® + TX, *Terranem*® + TX, *Larvanem*® + TX, *B-Green*® + TX, *NemAttack* ® + TX, *Nematop*®) + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® + TX, *Exhibitline hm*® + TX, *Larvanem-M*®) + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® + TX,
 25 *Entomite-A*®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX, *Entomite-M*®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoideus floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactilopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX,
 30 *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natufly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus*

caliginosus (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®) + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* y *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX, *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug® + TX, Nesibug®) + TX, *Ophyra aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I® + TX, Oriline i®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L® + TX, Oriline l®) + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarhabditis hermaphrodita* (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex® + TX, Phytoline p®) + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricuspis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (complejo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semielacher petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C® + TX, Millenium® + TX, BioNem C® + TX, NemAttack® + TX, Nemastar® + TX, Capsanem®) + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield® + TX, Nemasys F® + TX, BioNem F® + TX, Steinernema-System® + TX, NemAttack® + TX, Nemaplus® + TX, Exhibitline sf® + TX, Scia-rid® + TX, Entonem®) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX,

-273-

Steinernema scapterisci (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiata* + TX, *Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostriniae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*;

otros agentes biológicos que incluyen: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, octanoato de cobre (Cueva®) + TX, trampas delta (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (Harpin) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, Ferri-fosfato (Ferramol®) + TX, trampas embudo (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, homo-brasonolida + TX, fosfato de hierro (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, trampa MeP hail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycoleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, trampa de feromonas (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potasio (MilStop®) + TX, sales de potasio de ácidos grasos (Sanova®) + TX, solución de silicato de potasio (Sil-Matrix®) + TX, yoduro de potasio + tiocianato de potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, veneno de araña + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, trampas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapline y + b®) + TX; y

un desinfectante, tal como benoxacor + TX, cloquintocet (incluyendo cloquintocet-mexilo) + TX, cipro sulfamida + TX,

-274-

diclormid + TX, fenclorazol (incluyendo fenclorazoletilo) + TX, fenclorim + TX, fluxofenim + TX, furilazol + TX, isoxadifeno (incluyendo isoxadifeno-etilo) + TX, mefenpir (incluyendo mefenpir-dietilo) + TX, metcamifeno + TX y oxabetrinilo + TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, por ejemplo [3878-19-1], se refieren al número de registro del Chemical Abstracts. Los otros componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. En los casos en los que los principios activos se incluyen en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], 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 "[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 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 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 Registro CAS" significa "número de registro del Chemical Abstracts".

La mezcla de principio activo de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12, F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18, y la Tabla P con los principios activos que se han descrito anteriormente comprende un compuesto seleccionado de las Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12, F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18, y la Tabla P y un principio activo como se ha descrito anteriormente preferentemente en una relación de mezcla de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, incluso más especialmente de 10:1 a 1:10, muy especialmente de 5:1 y 1:5, dando especial preferencia a una relación de 2:1 a 1:2, y siendo preferida igualmente una relación de 4:1 a 2:1, sobre todo, en una relación de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas relaciones de mezcla son en peso.

Las mezclas descritas anteriormente pueden utilizarse 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 su entorno, con la excepción de un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12, F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18, y la Tabla P, y uno o más principios activos como se ha descrito anteriormente pueden aplicarse, por ejemplo, en una única forma "de mezcla preparada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta por formulaciones diferentes de los componentes individuales de principio activo, tal como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los principios activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno después del otro con un periodo razonablemente corto, tal como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas A-1 a A-12, B-1 a B-12, C-1 a C-18, D-1 a D-18, E-1 a E-12, F-1 a F-12, G-1 a G-18, y H-1 a H-18, y la Tabla P y los principios activos como se han descrito anteriormente no es esencial para poner en práctica la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros agentes coadyuvantes sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soya epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u otros principios activos

-277-

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 agentes coadyuvantes, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido, y en presencia de al menos un agente coadyuvante, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el agente coadyuvante (agentes coadyuvantes). 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, por ejemplo, mediante 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 típicas de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente de 1 a 2000 g de principio activo por hectárea, en particular 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 en el follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para que coincida con el

5 peligro de infestación de la plaga en cuestión. Como alternativa, el principio activo puede llegar a las plantas mediante el sistema radicular (acción sistémica), empapando el lugar 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 en la tierra). En el caso de los arrozales, tales gránulos se pueden introducir en forma dosificada en el arrozal anegado.

10 Los compuestos de la invención y las composiciones de estos también son adecuados para la protección del material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de plantarlo, por ejemplo, se pueden tratar las semillas antes de sembrarlas. Como 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 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 gramos por 100 kg de semillas.

El término semilla abarca semillas y propágulos vegetales de todo tipo, incluidos, pero sin limitación, 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", en general, 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 proporciona un material de propagación vegetal al que se adhiere un compuesto de fórmula (I). Además, en la presente se proporciona una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).

El tratamiento de las semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como el tratamiento de semillas, recubrimiento de semillas, espolvoreo de semillas, remojo de semillas y granulado de semillas. La aplicación en el tratamiento de las semillas del compuesto de fórmula (I) se puede realizar mediante cualquier método conocido tal como

pulverización o por espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.

Ejemplos biológicos:

5 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Ciertos compuestos de la invención se pueden diferenciar de los compuestos conocidos debido a su mayor eficacia con tasas de aplicación bajas, que puede ser verificada por un experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales que se exponen en los
10 Ejemplos, empleando tasas de aplicación más bajas, cuando proceda, por ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

Ejemplo B1: Actividad contra *Bemisia tabaci* (mosca blanca del algodón)

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

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P3, P4, P5, P6, P7, P10, P14, P15, P16, P17,
25 P20, P26, P33, P35, P37.

Ejemplo B2: Actividad contra *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
30 pulverizándolos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO. Después

-281-

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.

5 Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80 % 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, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P26,
10 P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37.

Ejemplo B3: Actividad contra *Euschistus heros* (chinche hedionda marrón neotropical)

Se pulverizaron hojas de soya en placas de microtitulación de 24 pocillos con disoluciones acuosas de
15 prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10,000 ppm en DMSO. 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.

20 Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P3, P4, P5, P6, P8, P10, P12, P14, P15, P16, P17, P19, P21, P24, P27, P33, P35, P37.

25 Ejemplo B4: Actividad contra *Frankliniella occidentalis* (arañuelas de flores occidentales)

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron sobre ellos soluciones de prueba acuosas preparadas a
30 partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una

población de *Frankliniella* de distintas edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 7 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P3, P5, P10, P14, P15, P17, P27, P33, P35, P37.

Ejemplo B5: Actividad contra *Plutella xylostella* (polilla de la col)

Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO mediante pipeteo. Después del secado, los huevos de *Plutella* se añadieron por pipeteo 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 dieron un efecto de al menos un 80 % 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, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P26, P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36.

Ejemplo B6: Actividad contra *Myzus persicae* (áfido verde del durazno) Actividad alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con 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

áfidos de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P26, P27, P29, P33, P34, P35, P36, P37.

Ejemplo B7: Actividad contra *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 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 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 antinutrición e inhibición del crecimiento es superior a la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de control 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, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P26, P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37.

Ejemplo B8: Actividad contra *Myzus persicae* (áfido verde del durazno) Actividad sistémica

Se colocaron raíces de plántulas de guisante infestadas con una población de áfidos de diferentes edades

directamente en las soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en DMSO. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de colocar las plántulas en las soluciones de prueba.

5 Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de prueba de 24 ppm: P13, P23, P36.

Ejemplo B9: Actividad contra *Tetranychus urticae* (arañuela de las dos manchas)

10 Se pulverizaron discos foliares de judías en agar en placas de microtitulación 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 arañuelas de
15 diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras de una población variada (fases móviles) 8 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de aplicación de
20 200 ppm: P10, P14, P15, P16, P17, P35.

Ejemplo B10: Actividad contra *Chilo suppressalis* (Barrenador del arroz rayado)

Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10,000 ppm en
25 DMSO mediante pipeteo. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (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
30 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 antinutrición e inhibición del crecimiento es superior a la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de control a una tasa de aplicación de 200 ppm: P10, P11, P12, P17, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P26, P27, P29, P30, P31, P32, P33, P34, P35, P36, P37.

Ejemplo B11: Actividad contra *Carpocapsa (Cydia) pomonella* (Polilla del manzano)

Se pulverizaron cubos dietéticos recubiertos con parafina con soluciones de prueba diluidas en una cámara de aplicación. Después de secar los cubos tratados (10 repeticiones) se infestaron con 1 larva L1. Se incubaron muestras a 26-27 °C y se verificaron 14 días después de la infestación para determinar la inhibición del crecimiento y mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 12.5 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P17, P19, P20, P21, P22, P24, P27, P29, P30, P33, P34, P35.

Ejemplo B12: Actividad contra *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz)

Se colocaron tres plántulas de maíz en papel de filtro humedecido en vasos de plástico y se pipetearon sobre ellas 3 ml de soluciones de prueba diluidas. Los vasos se infestaron con 10 larvas L2 y se evaluó la mortalidad y regulación del crecimiento 5 días después del tratamiento.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o

inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 3 ppm: P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P24, P26, P27, P28, P29, P30, P32, P33, P34, P35, P37.

5 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.

10

15

20

25

30