

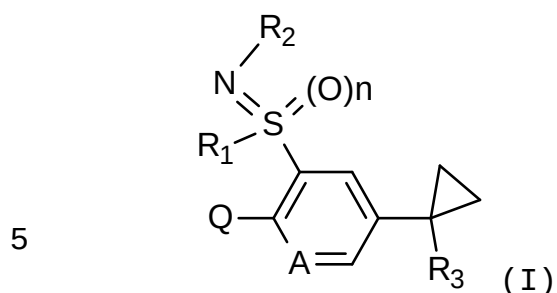
Derivados heterocíclicos con sustituyentes que contienen
sulfoximina activos como plaguicidas

La presente invención se refiere a derivados activos como plaguicidas, en particular, a derivados heterocíclicos activos como insecticidas que contienen sustituyentes de sulfoximina, 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*.

Los derivados de ciclopropilo heterobicíclicos activos como plaguicidas sustituidos con sustituyentes que contienen azufre son conocidos y se describen en la literatura, por ejemplo, en los documentos WO 2018/077565, WO 2018/070502, WO 2017/146226, WO 2017/089190, WO 2017/084879, WO 2016/121997, WO 2016/104746, WO 2016/096584, WO 2016/046071, WO 2016/071214, WO 2016/039441, WO 2016/026848, WO 2016/023954, WO 2014/142292 y WO 2016/020286. Los derivados heterocíclicos de sulfoximina activos como plaguicidas ya se han descrito previamente en la bibliografía, por ejemplo, en el documento WO 2015/071180.

Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, determinados derivados de ciclopropilo bicíclicos sustituidos que contienen sulfoximina novedosos tienen propiedades favorables como plaguicidas.

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



en donde

A es CH o N

R₁ es alquilo C₁-C₄

10 R₂ es hidrógeno, ciano, -C(O)R₇, -C(O)OR₈, alquilo C₁-C₆ o -CONR₉R₁₀, SO₂R₁₁

en donde

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y R₈ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

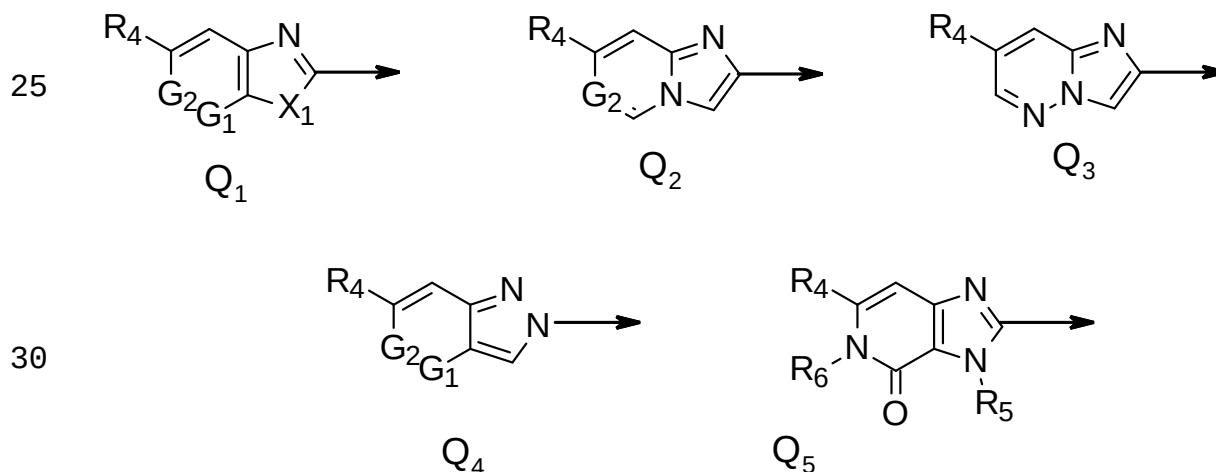
15 R₉, R₁₀ son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R₁₁ es alquilo C₁-C₆;

20 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciano, -CO₂H, -CO₂NH₂, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, dialquil C₁-C₄-aminocarbonilo

n es 0 o 1;

Q es un radical seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅



en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R₄ es halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalquil C₁-C₄-
5 sulfanilo, haloalquil C₁-C₄-sulfinilo, haloalquil C₁-C₄-
sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₆;

X₁ es O o NR₅;

R₅ es alquilo C₁-C₄;

R₆ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o
10 cicloalquilo C₃-C₆;

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

o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

15 Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales por 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 de
20 fósforo o un ácido halhídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como los ácidos alcano C₁-C₄-carboxílicos, que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por
25 ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o tal como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos
30 orgánicos, tales como ácidos alcano- o aril C₁-C₄-sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por

ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metanosulfónico o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una monoalquilamina, dialquilamina o trialquilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una monohidroxialquilamina, dihidroxialquilamina o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina o trietanolamina.

El término "alquilo C₁-C_n", como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, unido a través de cualquiera de los átomos de carbono que tiene de 1 a n átomos de carbono, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y sus isómeros ramificados. Por ejemplo, también se puede mencionar cualquiera de los radicales 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, *n*-hexilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, o 1-etil-2-metilpropilo. Como se indica a continuación, los radicales haloalquilo, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfinilo,

haloalquilsulfonilo, alcoxi y haloalcoxi derivan de los radicales alquilo.

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

El término "haloalquilo C₁-C_n", como se usa en la presente, se refiere a un radical alquilo C₁-C_n saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de
10 carbono (como se ha mencionado anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos radicales pueden ser reemplazados por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo,
15 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-
20 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,
25 heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, nonafluorobutil-1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo y 2,2,3,3-tetrafluoroetilo; preferentemente triclorometilo,
30 difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

El término "alcoxi C_1-C_n ", como se usa en la presente, se refiere a un radical alquilo C_1-C_n saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido a través de un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletotoxi, así como los radicales pentiloxi y hexiloxi isoméricos; preferentemente, metoxi y etoxi.

El término "haloalcoxi C_1-C_n ", como se usa en la presente, se refiere a un radical haloalquilo C_1-C_n saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido mediante un átomo de oxígeno similar a alcoxi C_1-C_n .

El término "alquil C_1-C_n -sulfanilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical alquilo saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), que está unido a través de un átomo de azufre, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de metiltio, etiltio, *n*-propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio o 1,1-dimetiletiltio.

El término "haloalquil C_1-C_n -sulfanilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical alquil C_1-C_n -sulfanilo, 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-

-7-

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, 5 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, 2,2,3,3,3-10 pentafluoropropiltio, heptafluoropropiltio, 1-(fluorometil)-2-fluoroetiltio, 1-(clorometil)-2-cloroetiltio, 1-(bromometil)-2-bromoetiltio, 4-fluorobutiltio, 4-clorobutiltio o 4-bromobutiltio.

Se aplican consideraciones similares a los términos 15 "haloalquil C₁-C_n-sulfinilo" y "haloalquil C₁-C_n-sulfonilo" que se refieren al haloalquil C₁-C_n-sulfanilo (como se ha mencionado anteriormente), pero con el azufre en un estado de oxidación diferente, por ejemplo, sulfóxido--S(0)-haloalquilo C₁-C_n o sulfona-S(0)₂-haloalquilo C₁-C_n, 20 respectivamente. Por consiguiente, por ejemplo, grupos tales como trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo o 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₆", como se usa en la presente, se refiere a grupos cicloalquilo de 3-6 miembros, 25 tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopropano, ciclopentano y ciclohexano.

El término "alcoxi C₁-C_n-carbonilo" se refiere a un radical alcoxi C₁-C_n saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de carbono (como se 30 ha mencionado anteriormente) que está unido mediante un grupo carbonilo.

El término "alquil C₁-C_n-aminocarbonilo" se refiere a un radical alquilo C₁-C_n saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente) que está unido mediante el
5 átomo de nitrógeno de un grupo aminocarbonilo.

El término "dialquil C₁-C_n-aminocarbonilo" se refiere a dos radicales alquilo C₁-C_n saturados, de cadena lineal o ramificados, que tienen de 1 a n átomos de carbono (como se ha mencionado anteriormente), iguales o diferentes, que
10 están unidos a través del átomo de nitrógeno de un grupo aminocarbonilo.

Los enlaces simples terminales (radicales libres) representan grupos metilo dentro del contexto de una estructura molecular dada o representan un punto de unión
15 en el contexto de una definición de grupo variable.

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

Se proporcionan realizaciones de acuerdo con la invención tal como se expone a continuación.
20

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

25 La realización 2 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

A es CH o N;

30 R₁ es etilo, propilo o isopropilo;

R₂ es hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo, alcoxi C₁-C₃-carbonilo, haloalquil C₁-C₃-carbonilo;

R₃ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₃, ciano, -CO₂H, -
5 CO₂NH₂, dialquil C₁-C₄-aminocarbonilo; y
n es 1.

La realización 3 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la
10 realización 1, en donde:

A es CH o N;
R₁ es etilo;
R₂ es hidrógeno;
R₃ es hidrógeno, haloalquilo C₁-C₂, ciano, -CO₂NH₂,
15 dialquil C₁-C₂-aminocarbonilo; y
n es 1.

La realización 4 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la
20 realización 1, en donde:

A es CH o N;
R₁ es etilo;
R₂ es hidrógeno;
R₃ es hidrógeno, ciano o CO₂NH₂; y
25 n es 1.

La realización 5 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la
realización 1, en donde:

30 A es CH o N;
R₁ es etilo;

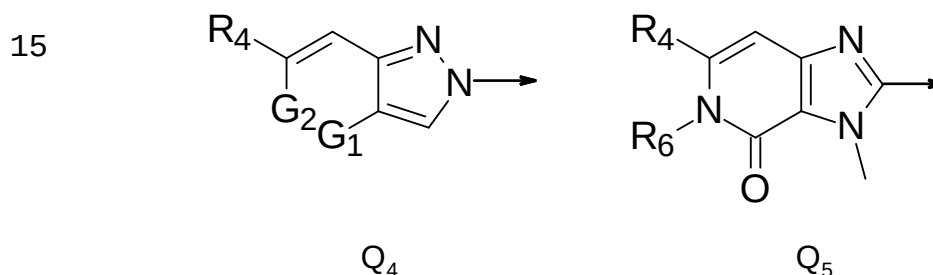
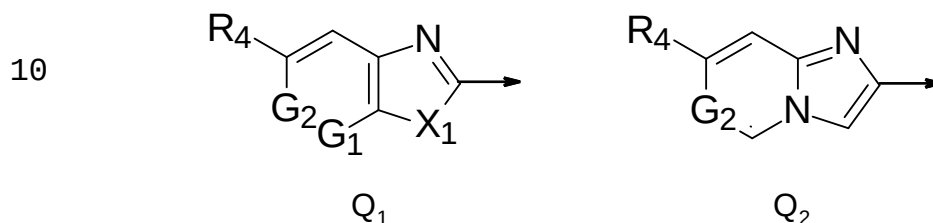
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o ciano; y

n es 1.

La realización 6 proporciona compuestos, o un N-óxido,
 5 un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal
 agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la
 realización 1, en donde:

Q es un radical seleccionado de Q_1 , Q_2 , Q_4 y Q_5



20 en donde la flecha indica el punto de unión al anillo
 que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R_4 es haloalquilo C_1 - C_2 , haloalquil C_1 - C_2 -sulfanilo,
 haloalquil C_1 - C_2 -sulfinilo o haloalquil C_1 - C_2 -sulfonilo;

25 X_1 es oxígeno o NCH_3 ;

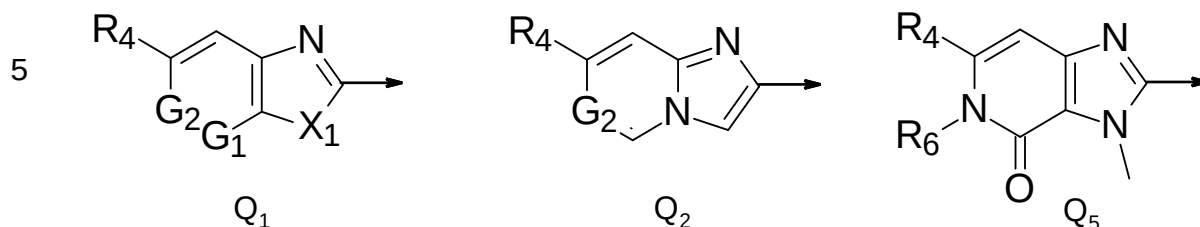
R_6 es alquilo C_1 - C_2 , haloalquilo C_1 - C_2 , alcoxi C_1 - C_2 o
 ciclopropilo; y

G_1 y G_2 son, independientemente entre sí, N o CH.

La realización 7 proporciona compuestos, o un N-óxido,
 30 un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal

agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

es un radical seleccionado de Q₁, Q₂ y Q₅



10 en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R₄ es fluoroalquilo C₁-C₂, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, difluorometilsulfanilo, difluorometilsulfinilo o difluorometilsulfonilo;

15

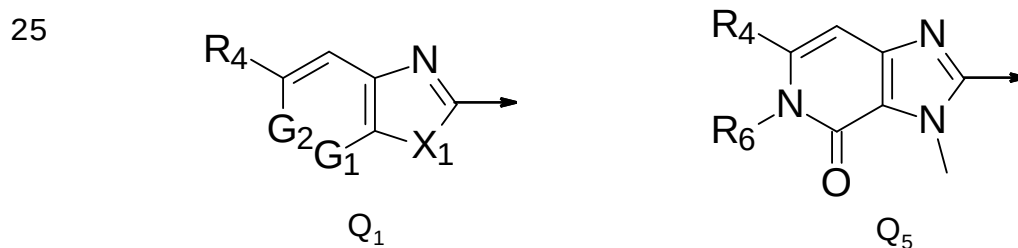
X₁ es NCH₃;

R₆ es metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi o ciclopropilo; y

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

20 La realización 8 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

Q es un radical seleccionado de Q₁ y Q₅



30 en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R_4 es trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo;

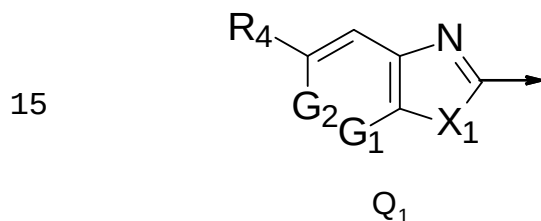
X_1 es NCH_3 ;

5 R_6 es etilo, metoxi o ciclopropilo; y

G_1 es N y G_2 es CH, o G_1 es CH y G_2 es N, o G_1 y G_2 son N, o G_1 y G_2 son CH.

La realización 9 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la
10 realización 1, en donde:

Q es un radical Q_1



en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

20 y en donde

R_4 es trifluorometilo;

X_1 es NCH_3 ; y

G_1 es N y G_2 es CH, G_1 es CH y G_2 es N, o G_1 y G_2 son N.

La realización 10 proporciona compuestos, o un N-
25 óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

A es CH o N;

R_1 es etilo, propilo o isopropilo;

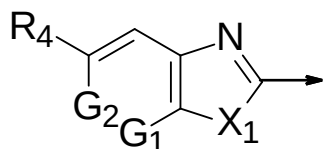
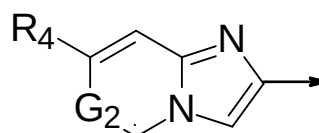
30 R_2 es hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 -carbonilo, alcoxi C_1-C_3 -carbonilo, haloalquil C_1-C_3 -carbonilo;

R_3 es hidrógeno, haloalquilo C_1-C_3 , ciano, CO_2H , CO_2NH_2 , dialquil C_1-C_4 -aminocarbonilo;

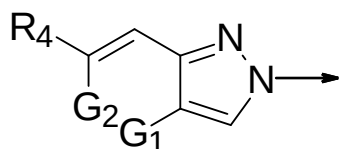
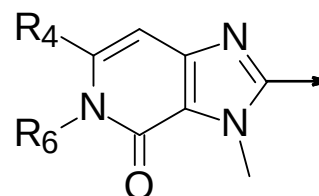
n es 1;

Q es un radical seleccionado de Q_1 , Q_2 , Q_4 y Q_5

5

 Q_1  Q_2

10

 Q_4  Q_5

15

en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

20

R_4 es haloalquilo C_1-C_2 , haloalquil C_1-C_2 -sulfanilo, haloalquil C_1-C_2 -sulfinilo o haloalquil C_1-C_2 -sulfonilo;

X_1 es oxígeno o NCH_3 ;

R_6 es alquilo C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o ciclopropilo; y

25

G_1 y G_2 son, independientemente entre sí, N o CH.

La realización 11 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

30

A es CH o N;

R_1 es etilo;

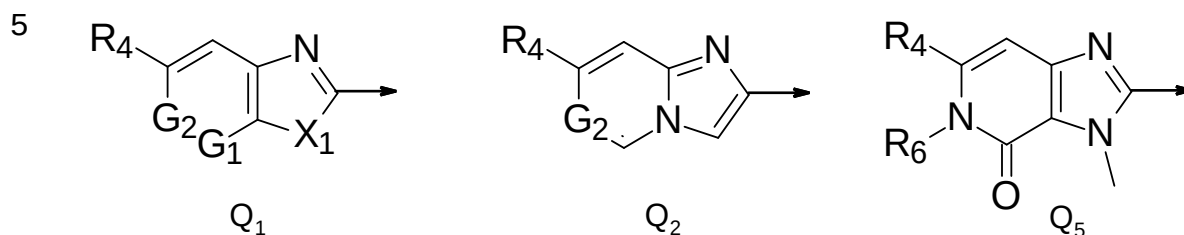
R_2 es hidrógeno;

-14-

R_3 es hidrógeno, haloalquilo C_1 - C_2 , ciano, CO_2NH_2 , dialquil C_1 - C_2 -aminocarbonilo;

n es 1;

Q es un radical seleccionado de Q_1 , Q_2 y Q_5



10 en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R_4 es fluoroalquilo C_1 - C_2 , trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, difluorometilsulfanilo, difluorometilsulfinilo o

15 difluorometilsulfonilo;

X_1 es NCH_3 ;

R_6 es metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi o ciclopropilo; y

20 G_1 y G_2 son, independientemente entre sí, N o CH.

La realización 12 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

25 A es CH o N;

R_1 es etilo;

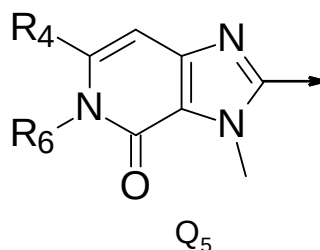
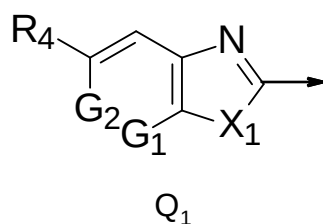
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno, ciano o CO_2NH_2 ;

n es 1;

30 Q es un radical seleccionado de Q_1 y Q_5

-15-



5

en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

R_4 es trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo;

X_1 es NCH_3 ;

R_6 es etilo, metoxi o ciclopropilo; y

G_1 es N y G_2 es CH, o G_1 es CH y G_2 es N, o G_1 y G_2 son N, o G_1 y G_2 son CH.

15

La realización 13 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 1, en donde:

20

A es CH o N;

R_1 es etilo;

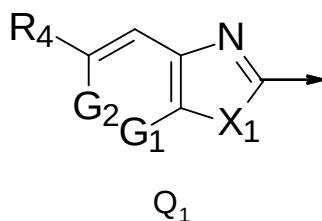
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno o ciano;

n es 1;

25

Q es un radical Q_1



30

en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

y en donde

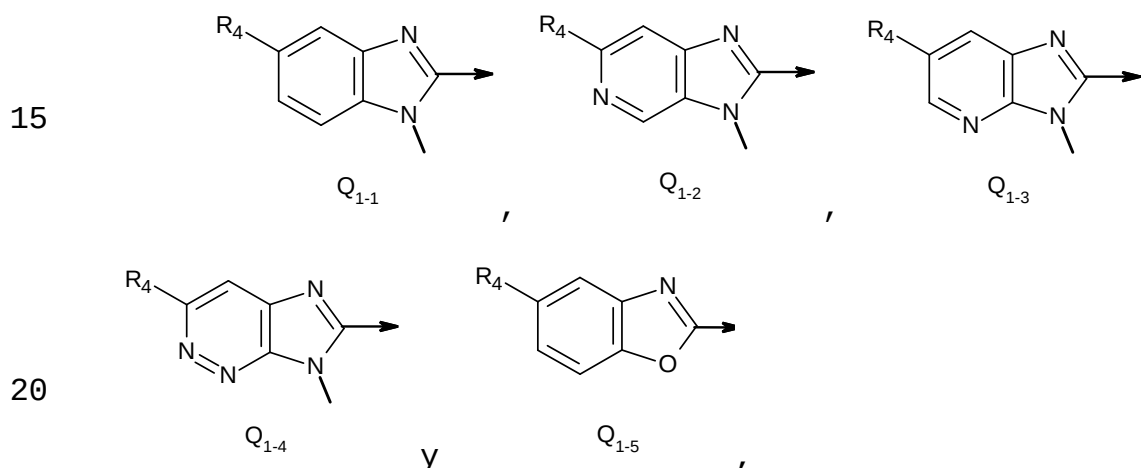
R_4 es trifluorometilo;

5 X_1 es NCH_3 ; y

G_1 es N y G_2 es CH, G_1 es CH y G_2 es N, o G_1 y G_2 son N.

La realización 14 proporciona compuestos, o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, de acuerdo con las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde:

10 Q es un radical seleccionado de Q_{1-1} , Q_{1-2} , Q_{1-3} , Q_{1-4} y Q_{1-5}



en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A; y

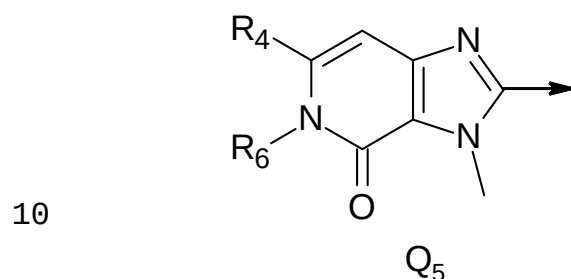
25 R_4 es trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo o trifluorometilsulfonilo.

La realización 15 proporciona compuestos, o un N-óxido, un tautómero, un enantiómero, un estereoisómero o una sal agroquímicamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la realización 14:

30 en donde Q es un radical seleccionado de Q_{1-2} , Q_{1-3} , Q_{1-4} y Q_{1-5} .

La realización 16 proporciona compuestos, o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, de acuerdo con las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde:

5 Q es un radical seleccionado de Q₅



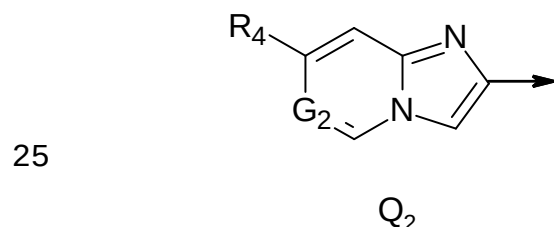
en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

R₄ es trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo o
15 trifluorometilsulfonilo; y

R₆ es OCH₃, CH₂CH₃ o ciclopropilo.

La realización 17 proporciona compuestos, o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, de acuerdo con
20 las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde:

Q es un radical Q₂



en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

R₄ es trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo o
30 trifluorometilsulfonilo; y

G₂ es N o CH.

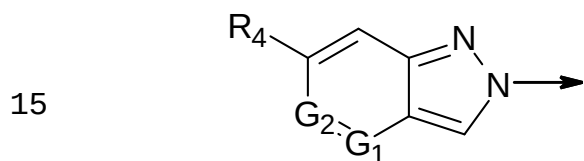
La realización 18 proporciona compuestos, o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, de acuerdo con las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde:

5 Q es Q_3 ; y

R_4 es trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo o trifluorometilsulfonilo.

La realización 19 proporciona compuestos, o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-
10 óxido agroquímicamente aceptable del mismo, de acuerdo con las realizaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde:

Q es Q_4



Q_4

20 en donde la flecha indica el punto de unión al anillo que lleva incorporado el radical A;

R_4 es trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo o trifluorometilsulfonilo; y

G_1 es N y G_2 es CH, G_1 es CH y G_2 es N, G_1 y G_2 son CH, o G_1 y G_2 son N; preferentemente, G_1 es CH y G_2 es N.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz como plaguicida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un estereoisómero, un enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente
30 aceptable del mismo, como se define en cualquier de las

realizaciones anteriores 1-19 y, opcionalmente, un adyuvante o diluyente.

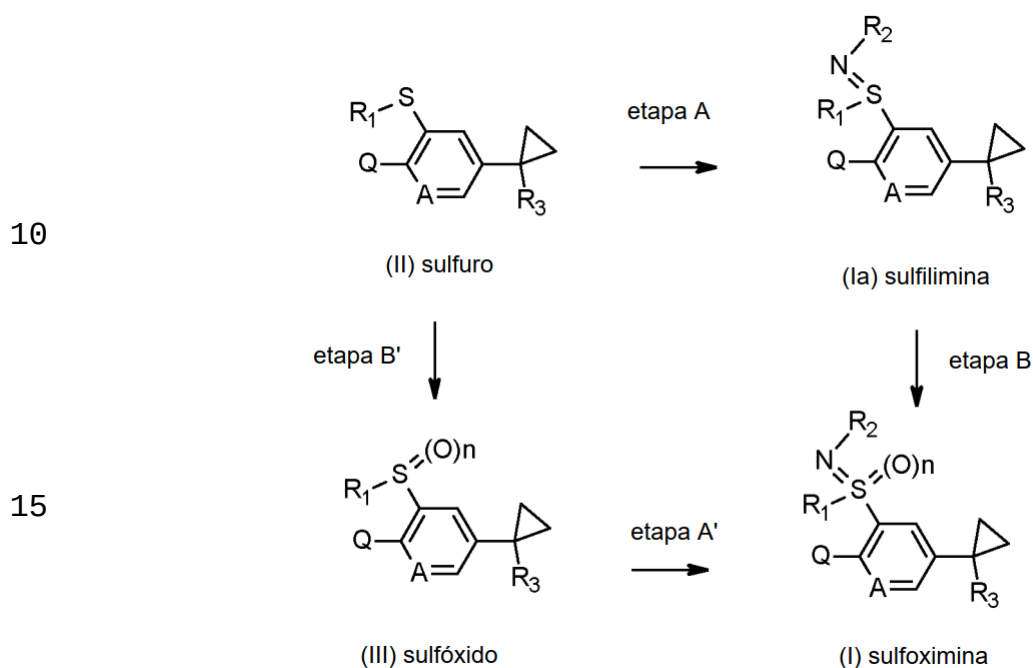
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para combatir y controlar insectos, acáridos, nematodos o moluscos que comprende aplicar a una
5 plaga, al lugar de una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga una cantidad eficaz como plaguicida, acaricida, nematicida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I), o una sal, un estereoisómero, un
10 enantiómero, un tautómero o un N-óxido agroquímicamente aceptable del mismo, como se define en cualquier de las realizaciones anteriores 1-19, o una composición como se ha definido anteriormente.

En un aspecto adicional más, la presente invención
15 proporciona un método para la protección de material de propagación vegetal frente al ataque de insectos, acáridos, nematodos o moluscos, que comprende tratar el material de propagación, o el sitio donde está plantado el material de propagación, con una composición tal como se ha definido
20 anteriormente.

El proceso de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I se lleva a cabo en principio utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia. El subgrupo de compuestos de fórmula I, en donde n
25 es 0, es decir, sulfilimina Ia, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, se puede preparar haciendo reaccionar el correspondiente sulfuro de fórmula II, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, en condiciones de reacción de imitación
30 (etapa A, Esquema 1). El subgrupo particular de compuestos de fórmula I, en donde n es 1, definido como la sulfoximina

I, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, se puede obtener por la oxidación de los compuestos de sulfilimina de fórmula Ia, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente (etapa B).

5 Esquema 1



20 Por otro lado, el orden de las dos etapas se puede invertir con lo que los compuestos de sulfoximina de fórmula I, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente son como se han definido anteriormente se pueden preparar a partir de los sulfóxidos de fórmula III, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A y Q son como se han

25 definido anteriormente, en condiciones adecuadas de una reacción de iminación (etapa A').

30 Los métodos de preparación típicos y las condiciones de reacción para acceder a los compuestos de fórmula I, ya sea hacia las sulfiliminas Ia (etapa A) o las sulfoximinas I (etapa A'), se pueden encontrar, por ejemplo, en H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1305-1307; H.

Okamura, C. Bolm, *Chem. Lett.*, **2004**, 33, 482-487; D. Leca, K. Song, M. Amatore, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 906-916; o M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis*, **2000**, 1-64. Los reactivos/las

5 condiciones de iminación típicos se pueden definir como métodos de $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, O-mesitilensulfonil-hidroxilamina (MSH), o métodos catalizados con metales [véase O. G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 6674-6681] tales como $\text{R}_2\text{-N}_3/\text{FeCl}_2$, $\text{R}_2\text{-NH}_2/\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{PhI}=\text{O}$, $\text{PhI}=\text{N-R}_2/\text{Fe}(\text{OTf})_2$, $\text{PhI}=\text{N-R}_2/\text{CuOTf}$, $\text{PhI}=\text{N-R}_2/\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{PhI}=\text{N-R}_2/\text{CuPF}_6$,

10 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{R}_2\text{-NH}_2/\text{MgO}/\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ u oxaziridinas (p. ej., éster *terc*-butílico de ácido 3-(4-ciano-fenil)-oxaziridin-2-carboxílico).

Son de interés particular los métodos de iminación

15 exentos de metales de sulfuros de fórmula II y/o sulfóxidos de fórmula III para preparar sulfiliminas de fórmula Ia (etapa A) y/o sulfoximinas de fórmula I (etapa A'). En tales reacciones de iminación participa $\text{R}_2\text{-NH}_2$ y un oxidante, por ejemplo, $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{R}_2\text{-NH}_2$ según se describe en

20 G.Y. Cho, C. Bolm, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8007-8008; o *N*-bromosuccinimida (NBS)/ $\text{R}_2\text{-NH}_2$ y una base tal como *terc*-butóxido de sodio o de potasio según lo descrito en C. Bolm *et al.*, *Synthesis*, **2010**, n.º 17, 2922-2925. Los oxidantes, tales como *N*-yodosuccinimida (NIS) o yodo también pueden

25 usarse de manera alternativa como se describe, por ejemplo, en O. G. Mancheno, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3809-3811. Un ejemplo de sales de hipoclorito que se usan como oxidante, tal como hipoclorito de sodio, NaOCl , o hipoclorito de calcio, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, se ha descrito en el

30 documento W02008/106006.

Para la transformación de una sulfilimina Ia en una sulfoximina I (etapa B), pueden participar reactivos clásicos de oxidación, por ejemplo, KMnO_4 , NaMnO_4 , mCPBA, $\text{NaIO}_4/\text{RuO}_2$, $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, H_2O_2 , oxone. En particular, el uso

5 de sales de rutenio en combinación con peryodatos de metal alcalino y, como alternativa, el uso de permanganatos se ha descrito en los documentos W02008/097235 y W02008/106006.

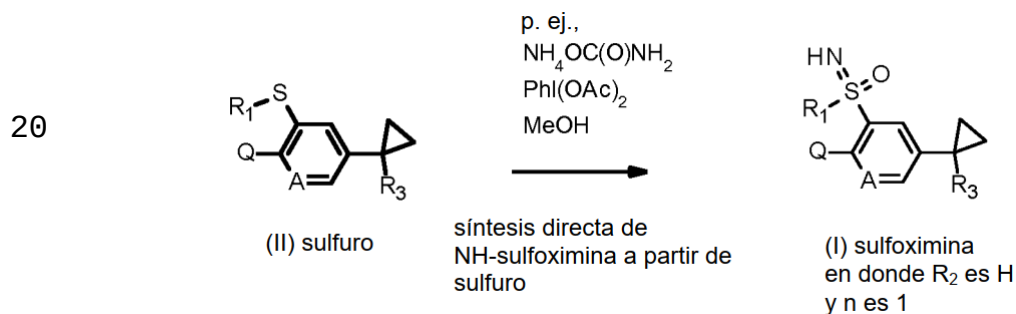
Las condiciones de preparación detalladas útiles para la síntesis de tales compuestos de tipo sulfilimina y/o

10 sulfoximina de fórmula Ia y I, respectivamente, también se proporcionan, por ejemplo, en el documento W02006/061200 o W0 2007/080131.

Como alternativa, el subgrupo de compuestos de sulfoximina de fórmula I, en donde R_2 es hidrógeno y n es

15 1, y en la que R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido en la fórmula I,

Esquema 1a



se puede preparar (esquema 1a) haciendo reaccionar

25 compuestos de azufre de fórmula II, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido en la fórmula I, con una fuente de nitrógeno adecuada tal como, por ejemplo, amoniaco, carbamato de amonio o acetato de amonio (preferentemente, carbamato de amonio), en presencia de reactivos de yodo

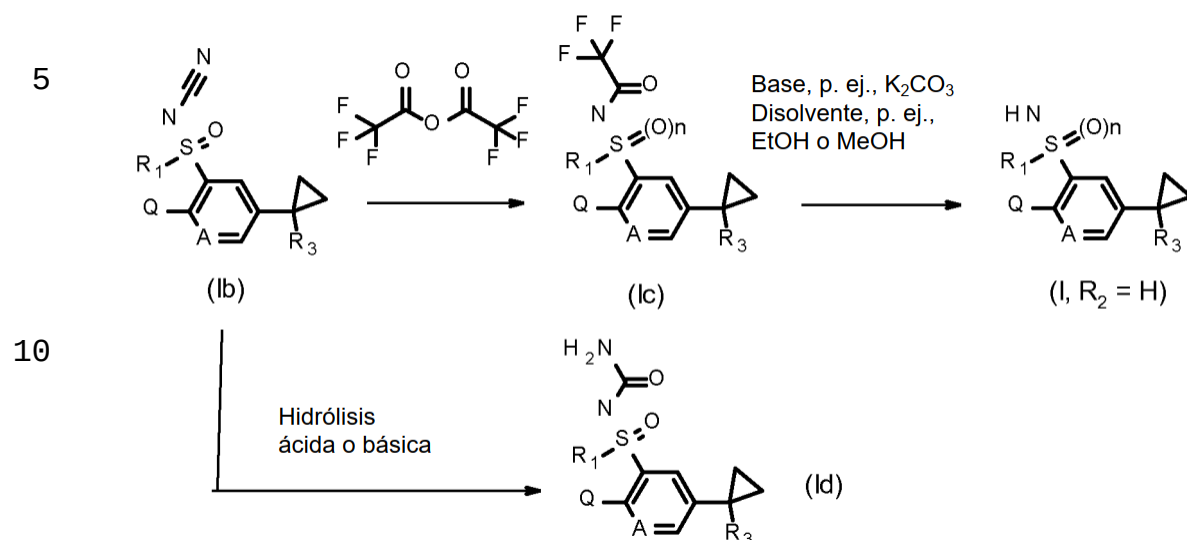
30 hipervalente, tales como diacetoxiyodobenceno, en disolventes tales como tolueno, acetonitrilo o metanol, a

temperaturas de entre 0 y 100 °C, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, en analogía con las descripciones que aparecen, por ejemplo, en *Chem. Commun.* 53, 348-351; 2017 (y referencias citadas en dicho documento).

Un compuesto de fórmula Ib, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1 y R₂ es CN, se puede transformar en un compuesto de fórmula Ic, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y R₂ es C(O)CF₃ mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano como se describe, por ejemplo, en O. G. Mancheno, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3809-3811. El compuesto de fórmula Ic, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y R₂ es C(O)CF₃, se puede transformar en un compuesto de fórmula I, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y R₂ es hidrógeno, mediante tratamiento con una base tal como carbonato de sodio o potasio en un disolvente prótico polar, tal como metanol o etanol como se describe, por ejemplo, en H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1305-1307. Un compuesto de fórmula Id, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente son como se han definido anteriormente y en donde n es 1 y R₂ es C(O)NH₂, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula Ib, en donde R₁, R₃, A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y en la que R₂ es CN, mediante el tratamiento con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico concentrado en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo como se

describe, por ejemplo, en el documento W009/111309. La química se resume en el esquema 2.

Esquema 2



Un compuesto de fórmula Ie, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y R_2 es alquilo C_1 - C_6 , se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y en la que R_2 es hidrógeno, mediante el tratamiento con un agente alquilante de fórmula LG- R_2 , en donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno (en especial, bromo o yodo), un sulfonato OSO_2R_{12} (en especial, mesilato o tosilato), en donde R_{12} es alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 o fenilo opcionalmente sustituido con nitro o alquilo C_1 - C_3 , o un sulfato (tal como dimetilsulfato), preferentemente en presencia de una base adecuada tal como carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, o hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, en un disolvente inerte a temperaturas comprendidas entre -20 y

150 °C, preferentemente entre 0 y 80 °C. Los ejemplos del disolvente que se puede usar incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico del etilenglicol (1,2-dimetoxietano), éter *terc*-butil-metílico y 1,4-dioxano, 5 hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, nitrilos tales como acetonitrilo o disolventes polares apróticos tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona o sulfóxido de dimetilo.

- 10 Un compuesto de fórmula If, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y R_2 es $C(O)R_7$ y R_7 es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, y en 15 donde n es 1 y R_2 es hidrógeno, mediante el tratamiento con un reactivo de fórmula $LG_1-C(O)R_7$ o un reactivo anhídrido de fórmula $R_7C(O)-O-C(O)R_7$, en donde R_7 es como se ha definido anteriormente y LG_1 es un grupo saliente tal como un halógeno (en especial, cloro), opcionalmente en 20 presencia de un catalizador de acilación, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), preferentemente en presencia de un base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente inerte a temperaturas entre 0 y 50 °C. Los ejemplos de disolventes que se usarán incluyen 25 éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter *terc*-butilmetílico y 1,4-dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, nitrilos tales como acetonitrilo o disolventes 30 apróticos polares tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de base, que luego también puede actuar como un disolvente o diluyente.

Un compuesto de fórmula Ig, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1, y en la que R_2 es $C(O)OR_8$ y R_8 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y donde n es 1 y R_2 es hidrógeno, mediante el tratamiento con un reactivo de fórmula $LG_2-C(O)OR_8$, en donde R_8 es como se ha definido anteriormente y LG_2 es un grupo saliente tal como un halógeno (en especial, cloro), opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), preferentemente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente inerte a temperaturas entre 0 y 50 °C. Los ejemplos de disolventes que se usarán incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter terc-butilmetílico y 1,4-dioxano, hidrocarburos aromáticos como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano y cloroformo, nitrilos como acetonitrilo o disolventes apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de base, que luego también puede actuar como un disolvente o diluyente.

Un compuesto de fórmula Ih, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1, y en la que R_2 es $CONR_9R_{10}$ y R_9 , R_{10} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , se puede preparar a partir

de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente, y en donde n es 1 y en la que R_2 es hidrógeno, mediante el tratamiento con un reactivo de fórmula $LG_3-C(O)NR_9R_{10}$, en donde R_9 y R_{10} son como se han definido anteriormente y LG_3 es un grupo saliente tal como un halógeno (en especial, cloro), opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), preferentemente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente inerte a temperaturas entre 0 y 50 °C. Los ejemplos de disolventes que se usarán incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter *terc*-butilmetílico y 1,4-dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, nitrilos tales como acetonitrilo o disolventes apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un exceso de base, que luego también puede actuar como un disolvente o diluyente.

Un compuesto de fórmula II, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1, y en la que R_2 es SO_2R_{11} y R_{11} es alquilo C_1-C_6 , se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1 y en la que R_2 es hidrógeno, mediante el tratamiento con un reactivo de fórmula $LG_4-SO_2R_{11}$, en donde R_{11} es como se ha definido anteriormente y LG_4 es un grupo saliente tal como un halógeno (en especial, cloro), opcionalmente en presencia de un catalizador de acilación, tal como 4-

dimetil-aminopiridina (DMAP), preferentemente en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, en un solvente inerte a temperaturas de entre 0 y 50 °C. Los ejemplos de disolvente que se usarán incluyen

5 éteres tales como tetrahidrofurano, éter dimetílico de etilenglicol, éter *terc*-butilmetílico y 1,4-dioxano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo, nitrilos tales como acetonitrilo o disolventes

10 apróticos polares tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de base, que luego también puede actuar como disolvente o diluyente. Un compuesto de fórmula Ij, en donde

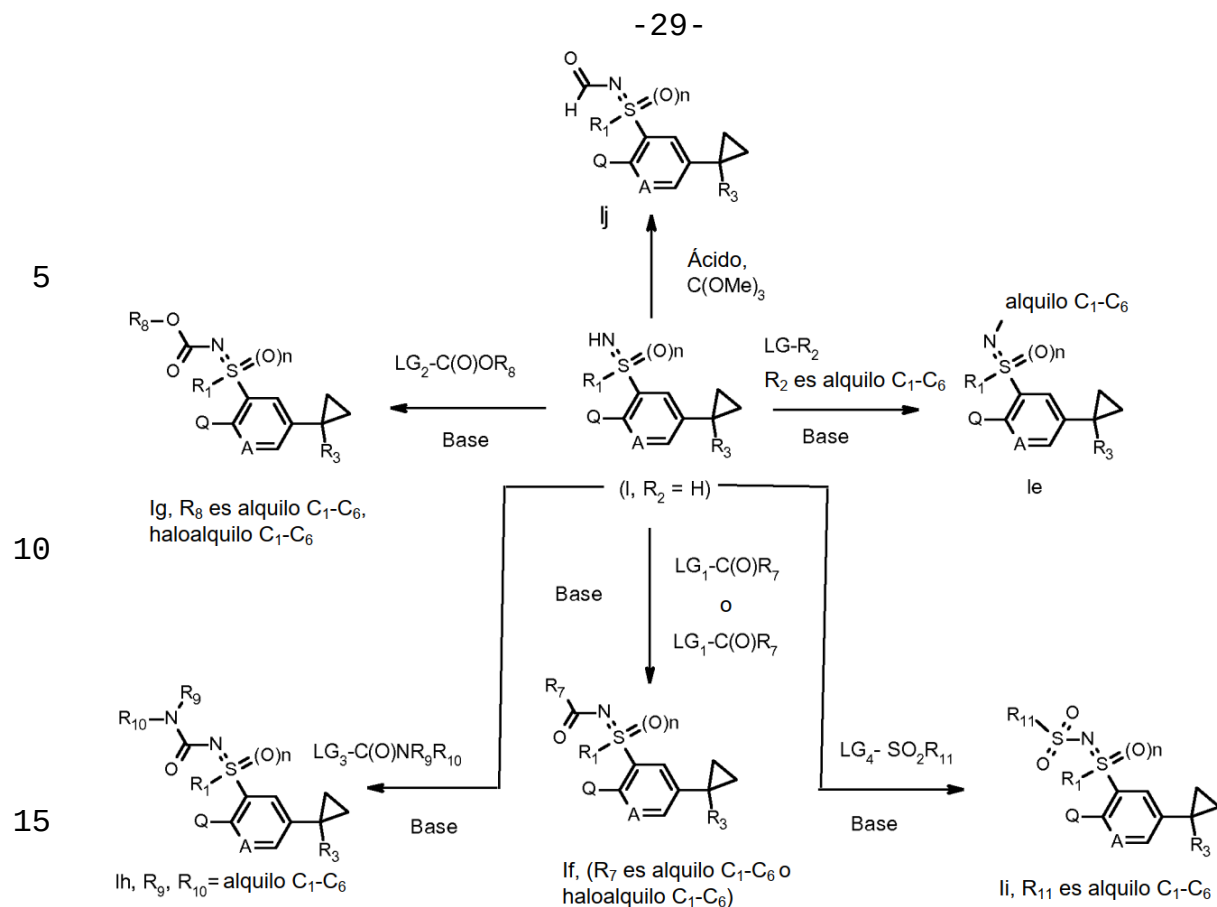
15 R_1 , R_2 , R_3 y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1, y en la que R_2 es C(O) R_7 y R_7 es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_3 , A y Q son como se han definido anteriormente y en donde n es 1 y R_2 es hidrógeno, mediante el

20 tratamiento con un ortoformiato de trialquilo, tal como ortoformiato de trimetilo, opcionalmente en presencia de un activador ácido tal como ácido *para*-toluenosulfónico, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico inerte, y a temperaturas de entre 0 y 180 °C. La reacción

25 se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de ortoformiato de trialquilo, que luego también puede actuar como un disolvente o diluyente. Un proceso de este tipo se ilustra, por ejemplo, en el documento WO 2006/037945. Las transformaciones descritas anteriormente se ilustran en el

30 esquema 3.

Esquema 3

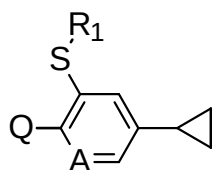


Los compuestos de fórmula II, en donde R_3 es hidrógeno son conocidos en algunos casos, por ejemplo:

- 20 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol, CAS [2128705-99-5], documento WO 2017146226; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-5-(difluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol, CAS [2128706-06-7], documento WO 2017146226; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-5-(difluorometoxi)-1,3-benzoxazol, CAS [2128706-01-2], documento WO 2017146226; 5-ciclopropil-2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, CAS [2098699-63-7], documento WO 2017089190; 5-ciclopropil-2-(4-ciclopropil-2-etilsulfanil-fenil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, CAS [2098699-80-8], documento WO 2017089190; 2-(5-ciclopropil-3-
- 25
- 30

etilsulfanil-2-piridil)-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-1,3-benzoxazol, CAS [1975147-97-7], documento WO 2016121997; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-5-(trifluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol, CAS [1975147-94-4], documento WO 2017146226; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-1-metil-5-(trifluorometil)bencimidazol, CAS [1975147-91-1], documento WO 2016121997; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina, CAS [1975147-87-5], documento WO 2016121997; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[4,5-b]piridina, CAS [1975147-85-3], documento WO 2016121997; 6-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)imidazo[4,5-c]piridazina, CAS [1957168-99-8], documento WO 2016104746; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina, CAS [1951416-89-9], documento WO 2016096584; 2-(4-ciclopropil-2-etilsulfanil-fenil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina, CAS [1923785-41-4], documento WO 2016071214; 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina, CAS [1923784-36-4], documento WO 2016071214; 2-(4-ciclopropil-2-etilsulfanil-fenil)-5-etil-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, CAS [1879051-89-4], documento WO 2016023954; 2-(4-ciclopropil-2-etilsulfanil-fenil)-3,5-dimetil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-4-ona, CAS [1879051-88-3], documento WO 2016023954.

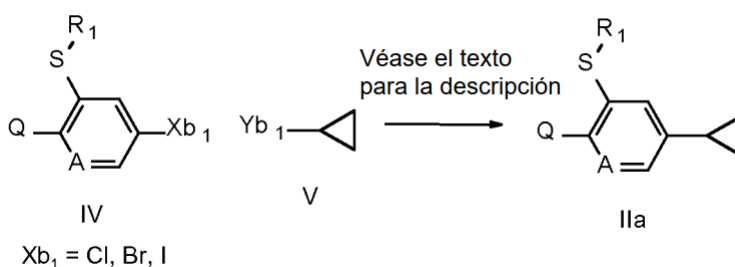
Los compuestos de fórmula II, en donde R₃ es H, es decir, compuestos de fórmula IIa



5 IIa ,

se pueden preparar, en general, mediante la reacción de un compuesto de fórmula IV, en donde A, Q y R₁ son como se han definido en la fórmula I anterior, con un compuesto de fórmula V como se muestra en el esquema 4:

10 Esquema 4



Más específicamente, los compuestos de fórmula IIa se pueden preparar (como se muestra en el esquema 4) haciendo reaccionar compuestos de fórmula IIa con compuestos de

20 fórmula V, en donde X_{b1} puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, e Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado de boro como, por ejemplo, B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂, en donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C₁-C₆ o los dos grupos OR_{b1} pueden formar, junto con el átomo de

25 boro, un anillo de cinco o seis miembros como, por ejemplo, un éster borónico de pinacol (acoplamiento cruzado de Suzuki, véase, por ejemplo, *Tetrahedron Letters*, 43 (39), 6987-6990; **2002**). En la fórmula IIa, A, R₁ y Q son como se describen en la fórmula I. La reacción puede ser catalizada

30 por un catalizador a base de paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0),

-32-

bis(trifenilfosfina)paladio (II) dicloruro, cloro(2-diciclohexilfosfina o -2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (XPhos paladaciclo), (1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1) o acetato de paladio más ligandos de fosfina (tales como, por ejemplo, trifenilfosfina o triciclohexilfosfina) en presencia de una base, como carbonato de sodio, fosfato tripotásico o fluoruro de cesio, en un disolvente (tal como tolueno, 1,2-dimetoxietano DME, tetrahidrofurano o dioxano) o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano (o dioxano, tolueno o tetrahidrofurano) y agua, preferentemente, en atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción o, como alternativa, se puede realizar el calentamiento bajo radiación microondas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula IV, en donde X_{b1} puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula V, en donde Y_{b1} es un grupo haluro de magnesio, tal como -MgBr (acoplamiento cruzado de Kumada), opcionalmente, en presencia de aditivos, tales como cinc (*Journal of Organic Chemistry*, 75(19), 6677-6680; **2010**). La reacción puede ser catalizada por un catalizador a base de paladio, o puede implicar un catalizador a base de níquel, tal como dicloruro de 1,3-es(difenilfosfina o) propano-níquel (dppp)NiCl₂.

También se conocen reacciones entre compuestos de fórmula IV con compuestos de fórmula V, en donde Y_{b1} es un grupo haluro de cinc, tal como -ZnBr (acoplamiento cruzado

de Negishi), como se ilustra, por ejemplo, en *Synthetic Communications*, 28(2), 225-232; **1998**. La reacción puede estar catalizada por un catalizador basado en paladio, tal como, por ejemplo, (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio Pd(dppf)Cl₂ o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), opcionalmente, en presencia de aditivos de fosfina (tales como, por ejemplo, 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo S-PHOS), en un disolvente como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tolueno o tetrahidrofurano, preferentemente en atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar preferentemente desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

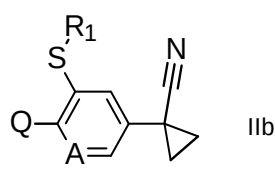
Los compuestos de fórmula II, en donde R₃ es ciano, son conocidos en algunos casos, por ejemplo:

1-[5-etilsulfanil-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [2225113-68-6], documento WO 2018/077565; 1-[3-etilsulfanil-4-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [CAS [2225113-73-3], documento WO 2018/077565; 1-[4-[5-ciclopropil-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-etilsulfanil-fenil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [2098699-74-0], documento WO 2017/089190; 1-[6-[5-ciclopropil-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etilsulfanil-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [2098699-59-1], documento WO 2017/089190; 1-[5-etilsulfanil-6-[5-(trifluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [1975148-53-8], documento WO 2016/121997; 1-[3-etilsulfanil-4-[7-

-34-

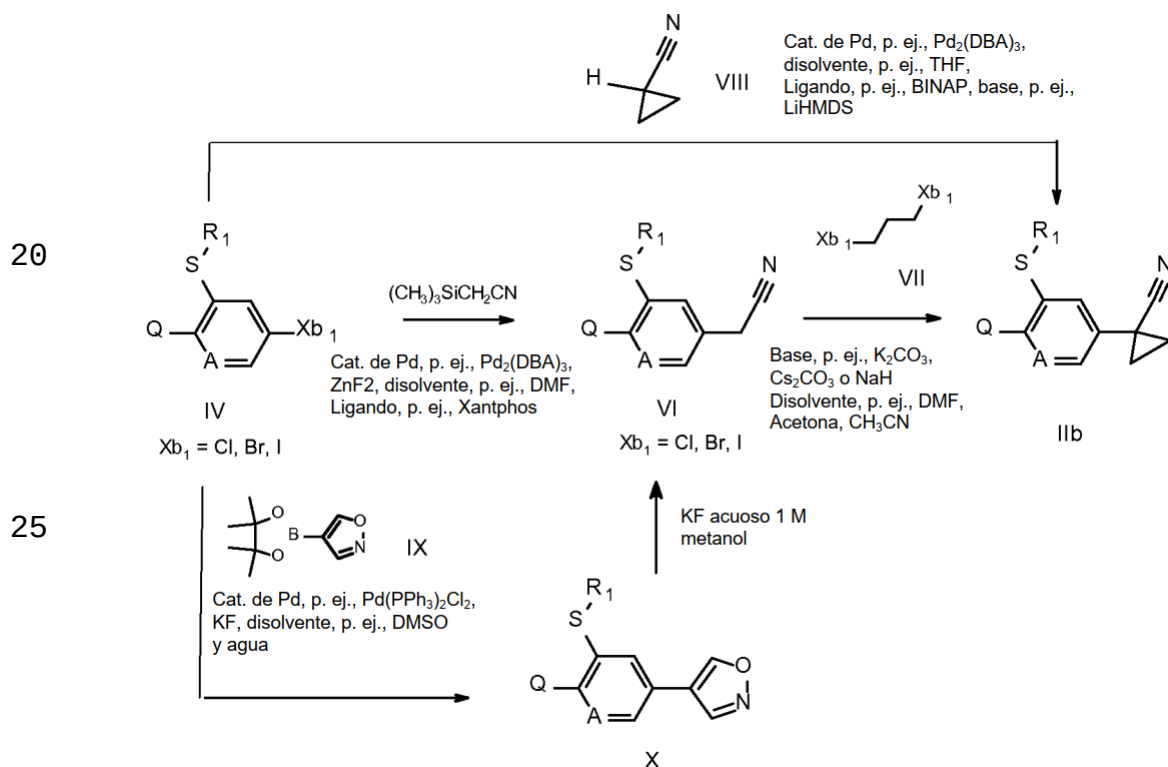
(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [1923785-47-0], documento WO 2016/071214; 1-[5-etilsulfanil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo, CAS [1923784-42-2], documento WO 2016/071214.

Otros compuestos de fórmula II, en donde R_3 es ciano y R_1 , A y Q son como se definen en la fórmula I, es decir, compuestos de fórmula IIb



se pueden preparar como se muestra en el esquema 5:

Esquema 5



Como se muestra en el esquema 5, el tratamiento de compuestos de fórmula IV, en donde R_1 , Q y A son como se

describen en la fórmula I, y en donde Xb_1 es preferentemente halógeno (incluso más preferentemente cloro, bromo o yodo), con trimetilsilil-acetonitrilo TMSCN, en presencia de fluoruro de cinc (II) y un catalizador de paladio (0) tal como aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo ($Pd_2(dba)_3$), un ligando, por ejemplo, Xantphos, en un disolvente inerte, tales como DMF a temperaturas entre 100-160 °C, opcionalmente bajo calentamiento por microondas, conduce a compuestos de fórmula VI. Dicha química se ha descrito en la bibliografía, p. ej., en *Org. Lett.*, 16(24), 6314-6317; **2014**. Los compuestos de fórmula IV se pueden tratar con compuestos de fórmula VII, en donde Xb_1 es como se ha descrito anteriormente, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en un disolvente inerte tal como DMF, acetona o acetonitrilo, dando compuestos de fórmula IIb. Como alternativa, los compuestos de fórmula IIb se pueden preparar directamente a partir de compuestos de fórmula IV mediante el tratamiento con compuestos de fórmula VIII con $Pd_2(dba)_3$, un ligando, tal como BINAP, una base fuerte tal como LiHMDS, en un disolvente inerte tal como THF a temperaturas entre 40-70 °C. Dicha química se ha descrito en, por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(45), 15824-15832; **2005**.

Otro proceso para compuestos de fórmula IIb implica la reacción de compuestos de fórmula IV, en donde A, R_1 y Q son como se describen en la fórmula I, y en la que Xb_1 es halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo, con ácido 4-isoxazolborónico o éster de pinacol de ácido 4-isoxazolborónico (compuesto de fórmula IX), en presencia de fluoruro de potasio KF, y un catalizador de paladio tal

como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, en un disolvente inerte, tal como
dimetilsulfóxido DMSO, opcionalmente, en mezcla con agua, a
temperaturas de entre 40-150 °C, opcionalmente bajo
5 calentamiento por microondas, conduce a compuestos de
fórmula IX, en donde Q, R_1 y A son como se han descrito en
la fórmula I anterior. La reacción de compuestos de fórmula
IX, con fluoruro de potasio acuoso KF (concentración de
entre 0.5 y 3 M, preferentemente 1 M), en un disolvente
10 inerte, tal como dimetilsulfóxido DMSO o metanol, a
temperaturas de entre 20-150 °C, opcionalmente bajo
calentamiento por microondas, conduce a compuestos de
fórmula VI, en donde A, R_1 y Q son como se han descrito en
la fórmula I anterior. La conversión de compuestos de
15 fórmula V en compuestos de fórmula IIb es como se ha
descrito anteriormente. Tal química se ha descrito en la
bibliografía, p. ej., en *J Am Chem Soc* **2011**, 133, 6948-
6951.

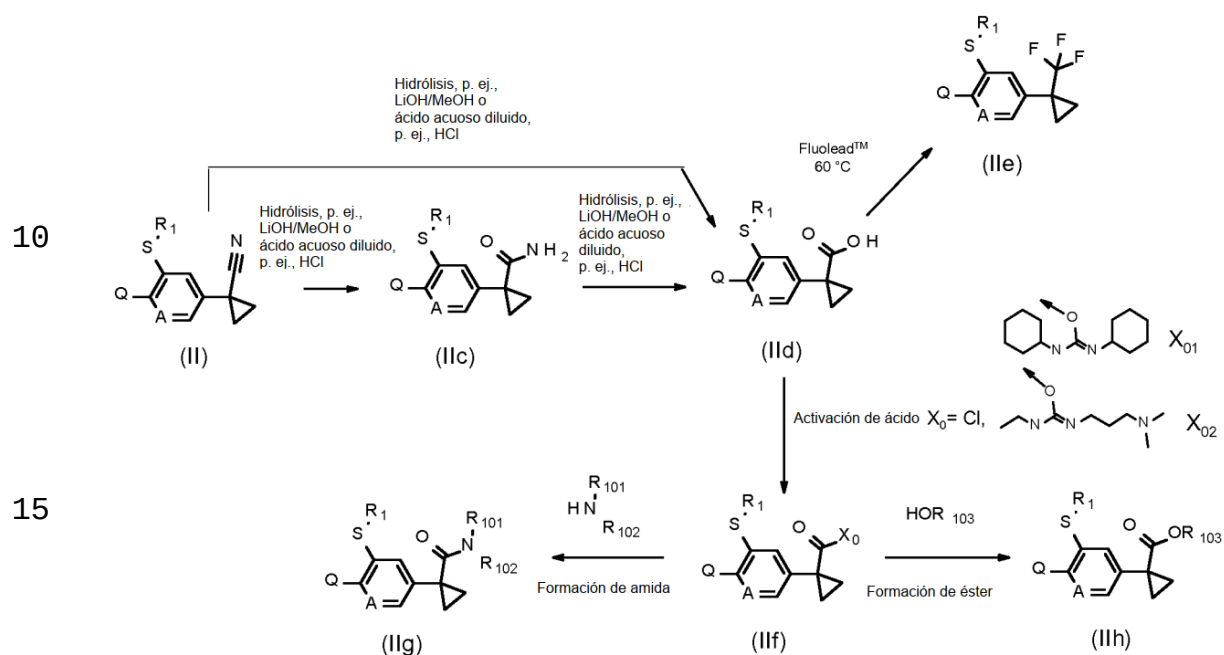
Los compuestos de fórmula IIb se pueden utilizar
20 adicionalmente para la preparación de compuestos de fórmula
II (esquema 6) donde R_3 se funcionaliza adicionalmente. De
hecho, los compuestos de fórmula IIb, en donde A, R_1 , X_1 y
 R_2 son como se han definido en la fórmula I anterior,
pueden hidrolizarse parcialmente, en condiciones ácidas o
25 básicas conocidas por los expertos en la materia, a
compuestos de fórmula IIc, o hidrolizarse completamente a
compuestos de fórmula IID. El tratamiento de compuestos de
fórmula IIc con reactivos tales como SF_4 o Fluolead
(trifluoruro de 4-*terc*-butil-2, 6-dimetilfenilsulfuro),
30 opcionalmente en presencia de HF, conduce a compuestos de

fórmula IIe (como se describe, por ejemplo, en *Organic Letters*, 16, 6314-6317; **2014**).

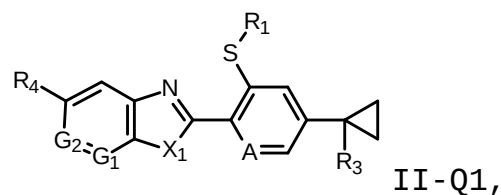
La activación de compuestos de fórmula (IIId), en donde R_1 , Q y A son como se definen en la fórmula I, mediante
5 métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos en, por ejemplo, *Tetrahedron*, **2005**, 61(46), 10827-10852, para formar una especie activada (IIIf), en donde Q, R_1 y A son como se definen en la fórmula I, y en donde X_0 es halógeno, preferentemente cloro. Por ejemplo,
10 los compuestos (IIIf) donde X_0 es halógeno, preferentemente cloro, se forma mediante el tratamiento de (IIId) con, por ejemplo, cloruro de oxalilo (COCl_2) o cloruro de tionilo SOCl_2 en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida DMF en disolventes inertes tales como
15 cloruro de metileno CH_2Cl_2 o tetrahidrofurano THF a temperaturas entre 20 y 100 °C, preferentemente 25 °C. Como alternativa, el tratamiento de compuestos de fórmula (IIId) con, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida EDC o diciclohexil-carbodiimida DCC generará una especie activada (XII), en
20 donde X_0 es X_{01} o X_{02} respectivamente, en un disolvente inerte, tal como piridina o tetrahidrofurano THF, opcionalmente, en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas de entre 50-180 °C; tales
25 productos intermedios activados de fórmula Iif se pueden hacer reaccionar con nucleófilos tales como aminas de fórmula $\text{HNR}_{101}\text{R}_{102}$, en donde R_{101} y R_{102} son hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o HOR_{103} , donde R_{103} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente en presencia de una base tal como
30 trietilamina, piridina o DMAP, en un disolvente inerte tal como CH_2Cl_2 , THF o acetonitrilo, dando compuestos de

fórmula Iig y Iih respectivamente. Tales reacciones son bien conocidas por los expertos en la materia. La transformación posterior de los cianociclopropilos se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6

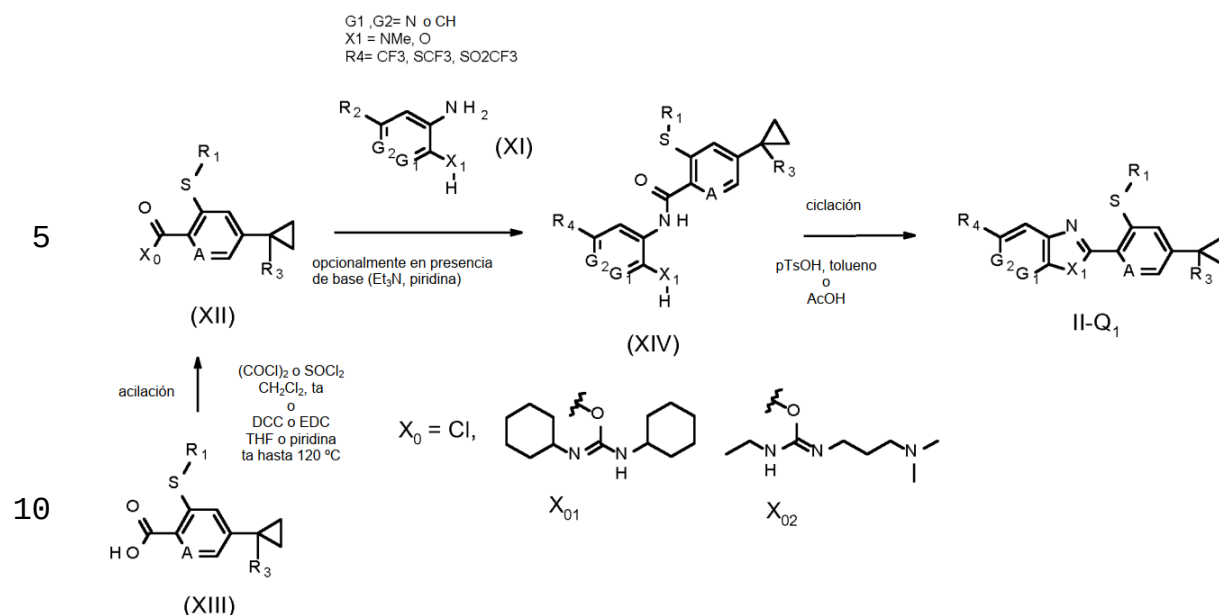


Los compuestos de fórmula II, en donde Q es Q₁, que define compuestos de fórmula II-Q₁



en donde R₁, R₃, R₄, X₁, G₁ y G₂ son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar como se muestra en el esquema 7.

Esquema 7



Como se muestra en el esquema 7, los compuestos de fórmula II-Q1 se pueden preparar mediante la ciclación de compuestos de fórmula (XIV), en donde R_1 , R_3 , R_4 , A , X_1 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I, por ejemplo, mediante el calentamiento en ácido acético o ácido trifluoroacético (preferentemente, cuando X_1 es NR_5 , en donde R_5 es alquilo C_1 - C_4), a temperaturas entre 0 y 180 °C, preferentemente entre 20 y 150 °C, opcionalmente bajo irradiación de microondas. La ciclación de los compuestos de fórmula (XIV) también puede lograrse en presencia de un catalizador de ácido, por ejemplo, ácido metanosulfónico, o *para*-toluenosulfónico p-TsOH, en un disolvente inerte, tal como N-metil-pirrolidona o xileno, a temperaturas de entre 25-180 °C, preferentemente 100-170 °C. Tales procesos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO 2016096584. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIV) se pueden convertir en compuestos de fórmula II-Q1 (preferentemente, cuando X_1 es O) usando trifenilfosfina, azodicarboxilato de di-isopropilo (o azodicarboxilato de di-etilo) en un disolvente inerte, tal como

tetrahidrofurano THF a temperaturas de entre 20-50 °C.

Tales condiciones de Mitsunobu se han descrito anteriormente para estas transformaciones (véanse los documentos WO 2009/131237 y WO 2016/121997).

5 Los compuestos de fórmula (XIV), en donde R_1 , R_3 , R_4 , A, X_1 , G_1 y G_2 son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse mediante acilación mediante;

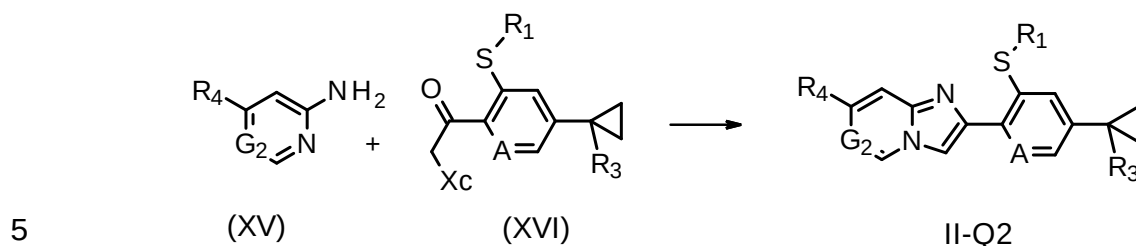
i) la activación de compuestos de fórmula (XIII), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos en, por ejemplo, *Tetrahedron*, **2005**, 61 (46), 10827-10852, para formar una especie activada (XII), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, y en donde X_0 es halógeno, preferentemente cloro. Por ejemplo, 15 los compuestos (XII) donde X_0 es halógeno, preferentemente cloro, se forman mediante el tratamiento de (XIII) con, por ejemplo, cloruro de oxalilo, $(COCl)_2$ o cloruro de tionilo, $SOCl_2$ en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida DMF, en disolventes inertes, tales como 20 cloruro de metileno CH_2Cl_2 o tetrahidrofurano THF, a temperaturas de 20 a 100 °C, preferentemente 25 °C. Como alternativa, el tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida EDC o 25 diciclohexilcarbodiimida DCC, generará una especie activada (XII), en donde X_0 es X_{01} o X_{02} respectivamente, en un disolvente inerte, tal como piridina o tetrahidrofurano, THF, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 50-180 °C; seguido de 30 ii) el tratamiento de la especie activada (XII) con los compuestos de fórmula (XI), en donde X_1 , G_1 , G_2 y R_4 son

como se definen en la fórmula I, en presencia de una base, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, etil acetato o tolueno, a temperaturas de entre 0 y 50 °C, para formar los compuestos de fórmula (XIV). Los compuestos de fórmula XIII, donde R₃ es H, es decir, el compuesto en donde R₁ es etilo, R₃ es H y A es N o CH son conocidos y se describen en los documentos WO 2017146226 o WO 2016121997 (para el ácido 5-ciclopropil-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico, CAS [1975148-58-3] y el documento WO 2016023954 (para el ácido 4-ciclopropil-2-etilsulfanil-benzoico, CAS [1879052-58-0]). El compuesto de fórmula XIII, en donde R₃ es ciano, R₁ es etilo y A es CH (ácido 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoico, CAS [2225113-79-9]), y el compuesto de fórmula XIII, en donde R₃ es ciano, R₁ es etilo y A es N (ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico, CAS [2225113-77-7]) son conocidos y se describen en el documento y se describen en el documento WO 2018/077565.

Los compuestos de fórmula (XI), en donde X₁, G₁, G₂ y R₂ son como se definen en la fórmula I, se han descrito anteriormente, por ejemplo, en los documentos WO 2012/086848, WO 2015/000715 y WO 2016/116338.

Los compuestos de fórmula II, en donde Q es Q₂, que definen los compuestos de fórmula II-Q₂,

en donde R₁, R₃, R₄, A y G₂ son como se definen en la fórmula I,



pueden prepararse (esquema 8) mediante la condensación de compuestos de fórmula (XVI), en donde R_1 , R_3 , A son como se definen en la fórmula I, y en la que Xc es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente, cloro o bromo), con compuestos de fórmula (XV), en donde G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, en un solvente inerte, por ejemplo, etanol o acetonitrilo, opcionalmente, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, u

10

óxido de magnesio a temperaturas entre 80 y 150 °C, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procesos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO 2012/49280 o WO 2003/031587. Los compuestos de fórmula (XV), en donde G_2 y R_2 son como

20

se definen en la fórmula I, son compuestos conocidos, disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante los métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

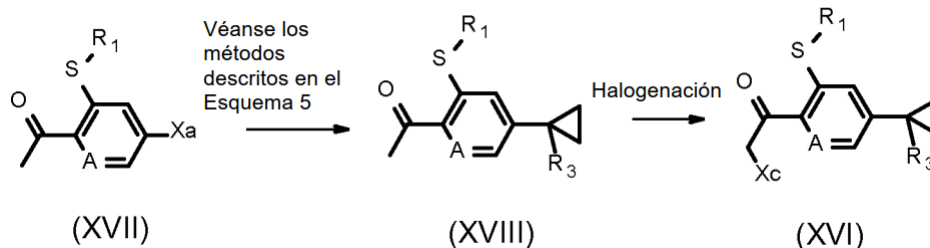
Los compuestos de fórmula (XVI), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, y en la que Xc es un

25

grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente, cloro o bromo),

Esquema 9

-43-



se pueden preparar (esquema 9) mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (XVIII), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, con un agente de halogenación (fuente de " Xc^+ "), p. ej., N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, N-clorosuccinimida, I_2 , $CuBr_2$, Br_2 en ácido acético, $PhNMe_3^+Br_3^-$, normalmente, en un disolvente, tal como metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloroformo o diclorometano, o mezclas de los mismos, a temperaturas de entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$, preferentemente entre temperatura ambiente y $120^\circ C$, opcionalmente, en condiciones de calentamiento de microondas. Tales procesos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento W02016/071214.

Los compuestos de fórmula (XVIII), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XVII), en donde R_1 y A son como se definen en la fórmula I, y en la que Xa es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente, cloro o bromo), en las condiciones ya descritas anteriormente (véase el esquema 5, transformación de los compuestos IV en IIb).

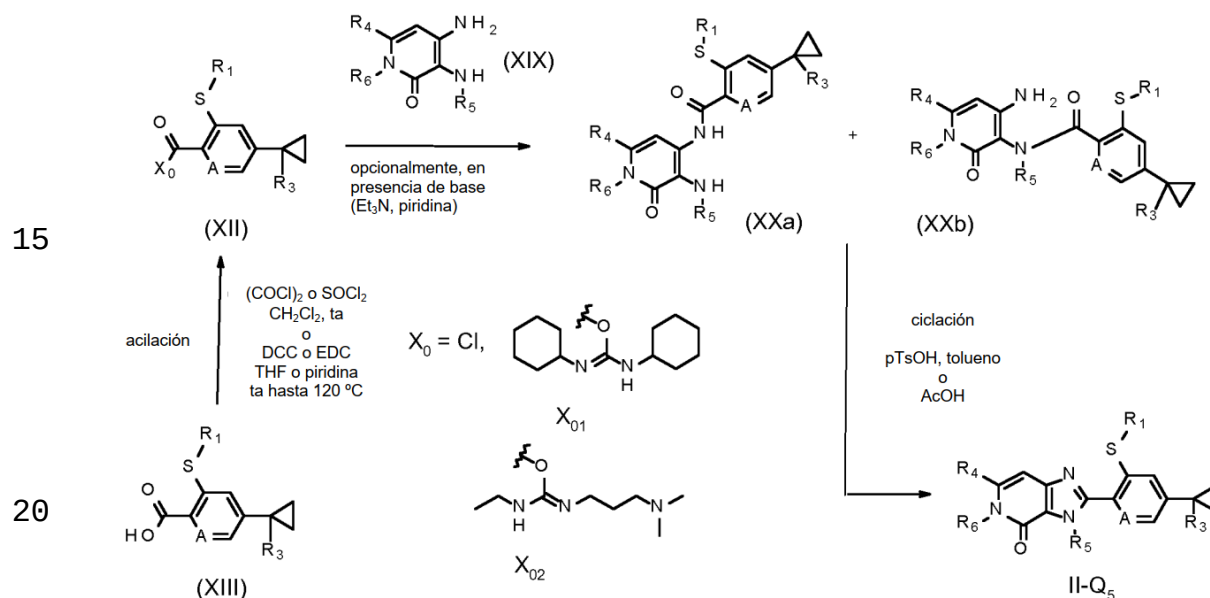
Los compuestos de fórmula (XVII), en donde R_1 y A son como se definen en la fórmula I, y en donde Xa es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, en particular, aquellos compuestos, en donde Xa es un halógeno (incluso más preferentemente cloro, bromo o yodo;

prefiriéndose, en particular, cloro o bromo), son compuestos conocidos, disponibles en el mercado o que se pueden preparar mediante métodos conocidos, descritos en la bibliografía como, por ejemplo, en el documento WO

2016/071214.

Como alternativa, los compuestos de fórmula II, en donde Q es Q₅, que definen compuestos de fórmula II-Q₅, en donde R₁, R₃, R₄, R₆ y A son como se definen en la fórmula I,

Esquema 9a:



se pueden preparar (esquema 9a) mediante la ciclación de compuestos de fórmula (XXa), en donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y A son como se definen en la fórmula I, o regioisómeros de fórmula (XXb) con definiciones de sustituyentes idénticas, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción, en las condiciones ya descritas anteriormente (véase el esquema 7, transformación de los compuestos (XIV) en II-Q₁).

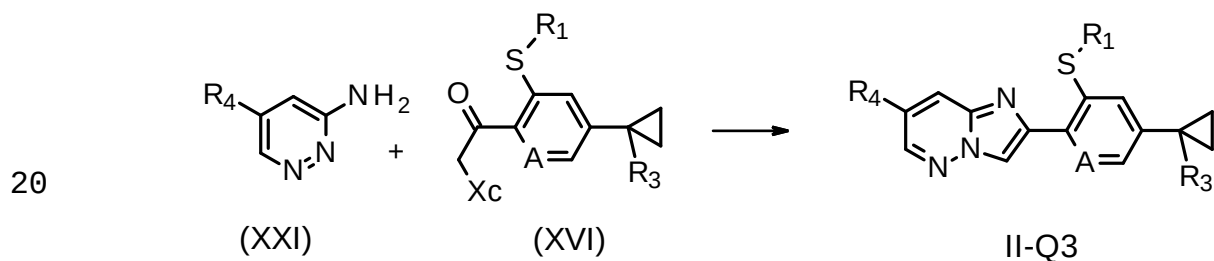
Los compuestos de fórmula (XXa), en donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y A son como se definen en la fórmula I, o regioisómeros de fórmula (XXb) con definiciones de

sustituyentes idénticas, o una mezcla de los mismos en cualquier proporción, se pueden preparar mediante el tratamiento de la especie activada (XII) descrita anteriormente con compuestos de fórmula (XIX), en donde R_4 , R_5 y R_6 son como se definen en la fórmula I, en las condiciones ya descritas anteriormente (véase el esquema 7, transformación de compuestos (XII) y (XIII) en compuestos (XIV)).

Los compuestos de fórmula (XIX), en donde R_4 , R_5 y R_6 son como se definen en la fórmula I, se han descrito previamente, por ejemplo, en los documentos WO 2016/023954, WO 2016/142326, WO 2017/133994 y WO 2018077565.

Como alternativa, los compuestos de fórmula II, en donde Q es Q_3 , que definen compuestos de fórmula II- Q_3 , en donde R_1 , R_4 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I,

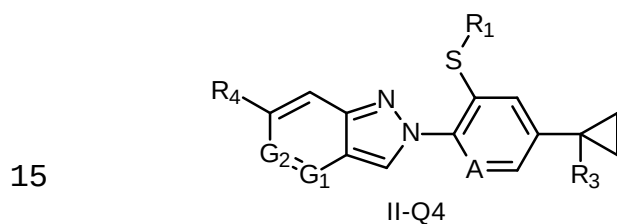
Esquema 10



se pueden preparar (esquema 10) mediante la condensación de los compuestos de fórmula (XVI) descritos anteriormente, en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en la fórmula I, y en la que Xc es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente, cloro o bromo), con compuestos de fórmula (XXI), en donde R_4 es como se define en la fórmula I, en un disolvente inerte, por ejemplo, etanol, tolueno o acetonitrilo, opcionalmente, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio (o hidrogenocarbonato de sodio o

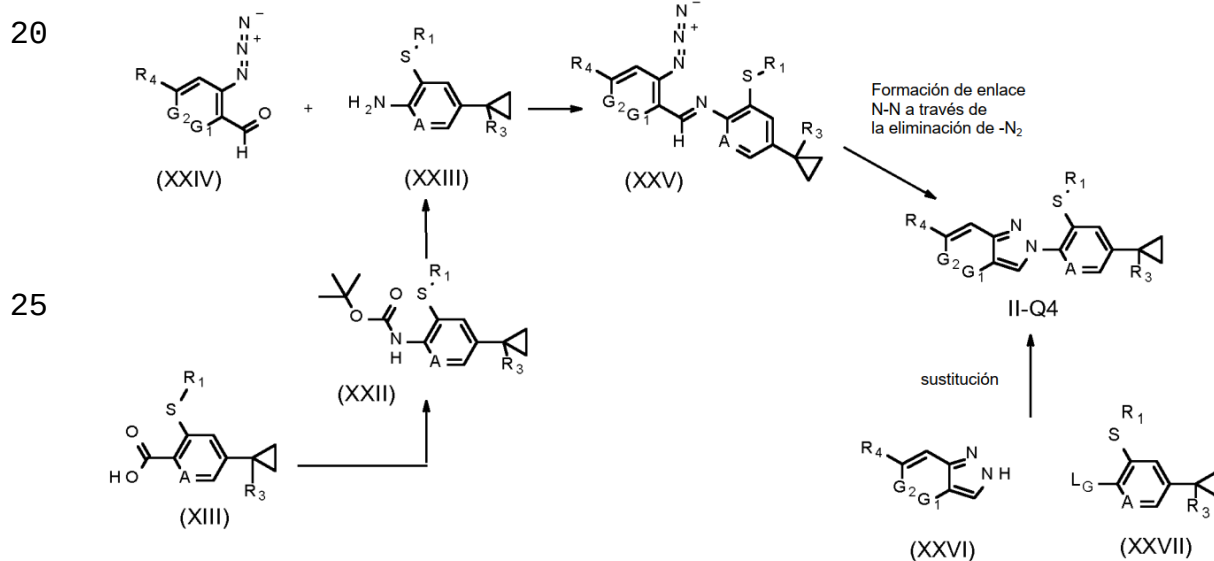
potasio), u óxido de magnesio a temperaturas entre 80 y 150 °C, opcionalmente, en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procesos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO 2011/074658. Los compuestos de fórmula (XXI), en donde R₄ es como se ha definido en la fórmula I, son compuestos conocidos, están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2011/074658 y WO 2010/083145).

Los compuestos de fórmula II, en donde Q es Q₄, que definen los compuestos de fórmula II-Q₄,



en donde R₁, R₃, R₄, G₁, G₂ y A son como se definen en la fórmula I,

Esquema 11



también se pueden preparar (esquema 11) mediante la reacción de formación de enlaces N-N de azidoiminas de

compuestos de fórmula (XXV), en donde R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , A , G_1 , G_2 y R_2 son como se definen en la fórmula I, en condiciones pirolíticas que faciliten la extrusión de N_2 . Como alternativa, esta reacción se puede realizar en presencia

5 de un catalizador metálico, por ejemplo, un catalizador de Cu (I), tal como CuI, CuBr, CuCl o CuCN, o más generalmente, con metales de transición, en combinación con un ligando tal como tetrametiletilendiamina, 2,2'-bipiridina o 1,10-fenantrolina. Los disolventes adecuados

10 pueden incluir el uso de tolueno, clorobenceno o xileno, a temperaturas de entre la temperatura ambiente y 200 °C, preferentemente, de entre 100 y 160 °C, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales condiciones de reacción de ciclación reductora se

15 describieron, por ejemplo, en Organic Letters, **2011**, vol. 13, n.º 13, 3542-3545 y en el documento US 2017/0260183,

Los compuestos de fórmula (XXV), en donde R_1 , R_3 , R_4 , G_1 , G_2 y A son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar mediante la reacción entre compuestos de fórmula

20 (XXIII), en donde R_1 , R_3 y A son como se definen en fórmula I, y los compuestos de fórmula (XXIV), en donde G_1 , G_2 y R_4 son como se definen en la fórmula I, en general, tras calentar a temperaturas de entre temperatura ambiente y 200 °C, preferentemente entre 40 y 160 °C, opcionalmente en

25 condiciones de calentamiento por microondas, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, tolueno o xileno. La formación de los compuestos de fórmula (XXV) puede requerir la eliminación de agua, ya sea mediante destilación azeotrópica o por un agente desecante tal como,

30 por ejemplo, $TiCl_4$ o tamices moleculares. Tal formación de bases de Schiff de fórmula (XXV) es conocida de los

expertos en la materia, y se describe, por ejemplo, en el documento WO 2017/134066. Los compuestos de fórmula XXIV se describen en la bibliografía (véase CAS 2211908-96-0 presentado en el documento WO 2018/052136).

5 Los compuestos de fórmula XXIII se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de fórmula XXII en presencia de un ácido tal como HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, HNO₃, TFA. Tal reacción de desprotección del carbamato unido a N es bien conocida por los expertos en la materia y se describe,
10 por ejemplo, en *RSC Advances*, 5 (5), 3200-3205; **2015**.

Los compuestos de fórmula XXII se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula XIII y derivados de organo-azida o amoniaco, por ejemplo, NH₄OH, NH₃, NH₂Boc en presencia de una base adecuada y en
15 presencia o ausencia de ácidos de Lewis y disolvente a temperaturas de entre 50 °C y 200 °C. Los ejemplos de organo-azida incluyen TMSN₃, azida de sodio, difenilfosforilazida o tosilazida y el disolvente adecuado puede ser t-BuOH, tolueno, xileno, THF o acetonitrilo. El
20 ejemplo de ácido de Lewis adecuado puede incluir Zn(OTf)₂. Tales reacciones de conversión de ácidos carboxílicos en aminas las conocen bien los expertos en la materia por el nombre de reacción de Curtius y están publicadas en *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4107-4110; *Journal of Medicinal Chemistry*,
25 49(12), 3614-3627; **2006**.

Como alternativa, los compuestos de fórmula II-Q₄, en donde R₁, R₃, R₄, G₁, G₂ y A son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXVI), en donde R₄, G₁, G₂ son como
30 se definen en la fórmula I, y en la que L_G es un grupo saliente tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo

(preferentemente, cloro o bromo) o un aril-, alquil- o haloalquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, con compuestos de fórmula (XXVII), en donde G_1 , G_2 y R_4 son como se definen en la fórmula I, en presencia de una base tal

5 como, por ejemplo, carbonato de cesio, sodio, potasio o litio, o hidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador metálico tal como yoduro de cobre (I) o un catalizador de paladio, con o sin aditivos tales como L-prolina, N,N'-dimetiletildiamina o un ligando a base de

10 fósforo, en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 200 °C, opcionalmente en condiciones de calentamiento con microondas. Tales condiciones de

15 sustitución aromática nucleofílica se han descrito, por ejemplo, en el documento WO 2017/134066. Los compuestos de fórmula XXVII se pueden obtener mediante una reacción de Sandmeyer, es decir, diazotación del compuesto XXIII con NaNO_2 o tBu-ONO en un disolvente inerte tal como t-BuOH o

20 agua, seguido de la adición de un haluro inorgánico tal como CuBr_2 , CuCl o KI . Tales reacciones de Sandmeyer son bien conocidas en la bibliografía (véase, por ejemplo, *Synthesis*, **2007**, 2534-2538, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3961-3964, y las referencias citadas en la misma.

25 Los reactantes se pueden hacer reaccionar en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos,

30 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

5 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

10 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-

15 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

20 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

25 trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80 °C a

30 aproximadamente +140 °C, preferentemente de aproximadamente -30 °C a aproximadamente +100 °C, en muchos casos, en el

intervalo entre la 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 la manera habitual por un sustituyente o sustituyentes diferentes de acuerdo con la invención.

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 ácido 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 las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula I, que tienen propiedades de formación de sales, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

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

interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

5 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
10 diastereómeros o racematos puros en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cristalización, destilación y/o cromatografía fraccionada.

Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que
15 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
20 alta resolución (HPLC, *High-Performance Liquid Chromatography*) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, usando éteres corona
25 quirales, en 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
30 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 proporcionar los diastereómeros, de donde se puede liberar el enantiómero deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes de carácter básico.

Se pueden obtener diastereómeros o enantiómeros puros de 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 fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H_2O_2 /urea en presencia de un anhídrido de ácido, p. ej., anhídrido trifluoroacético. Oxidaciones de este tipo son conocidas de la bibliografía, por ejemplo de *J. Med. Chem.*, 32 (12), 2561-73, **1989** o del documento WO 2000/15615.

Es conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero más eficaz desde un punto de vista biológico, por ejemplo, el enantiómero o diastereómero, o mezcla de isómeros, por ejemplo, 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 estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, también se pueden obtener, si procede, en forma hidratada y/o incluir otros disolventes, por ejemplo, los

que se hayan podido emplear para la cristalización de los compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con las siguientes Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 a continuación se pueden preparar 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 Y-1 a Y-8 se refieren a compuestos de fórmula

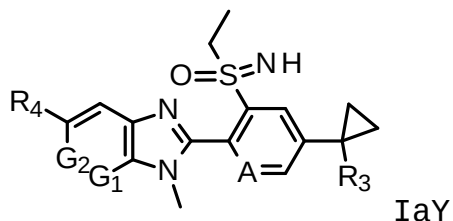
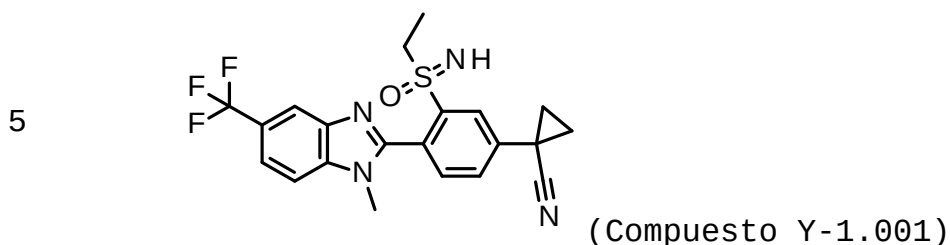


Tabla Z: Definiciones de sustituyentes R₃ y R₄:

Índice	R ₄	R ₃
1	CF ₃	CN
2	SCF ₃	CN
3	SO ₂ CF ₃	CN
4	CF ₃	H
5	SCF ₃	H
6	SO ₂ CF ₃	H
7	CF ₃	CONH ₂
8	SCF ₃	CONH ₂

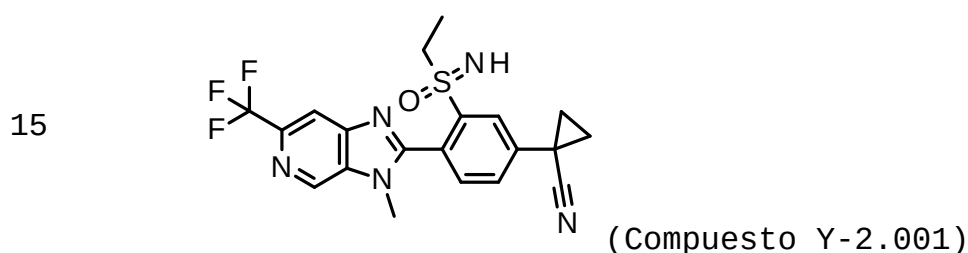
La Tabla Y-1 proporciona 8 compuestos Y-1.001 a Y-1.008 de fórmula IaY, en donde A es CH, G₁ es CH, G₂ es CH y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-1.001 tiene la siguiente estructura;



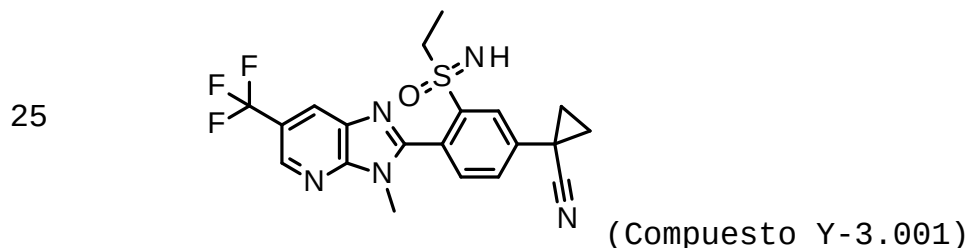
La Tabla Y-2 proporciona 8 compuestos Y-2.001 a Y-2.008 de fórmula IaY, en donde A es CH, G₁ es CH, G₂ es N y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-2.001 tiene la siguiente estructura;



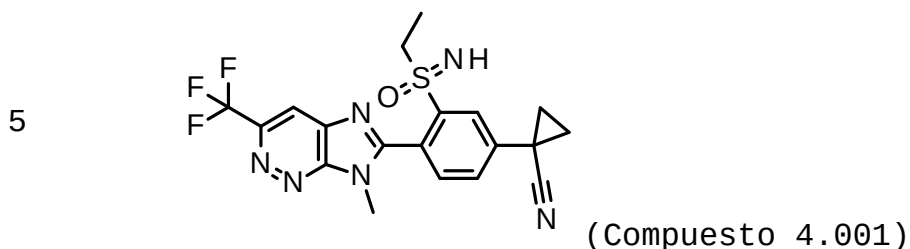
La Tabla Y-3 proporciona 8 compuestos Y-3.001 a Y-3.008 de fórmula IaY, en donde A es CH, G₁ es N, G₂ es CH y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-3.001 tiene la siguiente estructura;



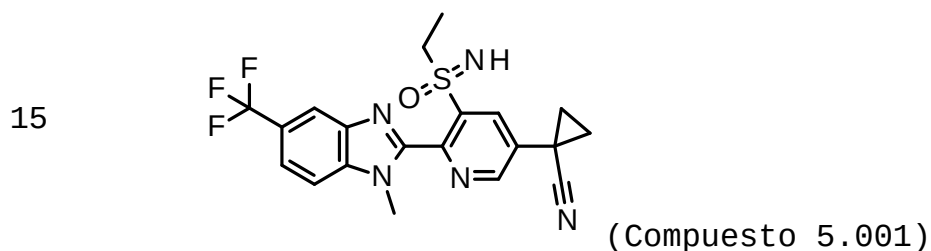
La Tabla Y-4 proporciona 8 compuestos Y-4.001 a Y-4.008 de fórmula IaY, en donde A es CH, G₁ es N, G₂ es N y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-4.001 tiene la siguiente estructura;



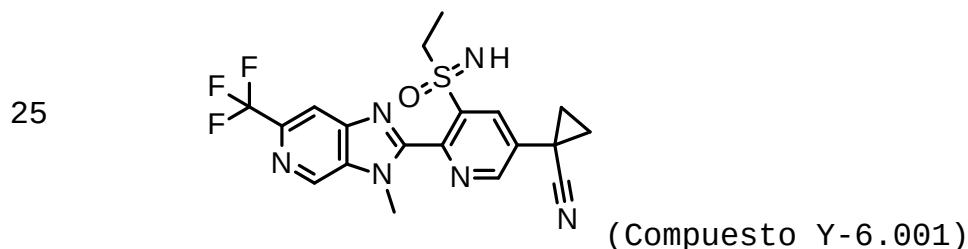
La Tabla Y-5 proporciona 8 compuestos Y-5.001 a Y-5.008 de fórmula IaY, en donde A es N, G₁ es CH, G₂ es CH y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-5.001 tiene la siguiente estructura;



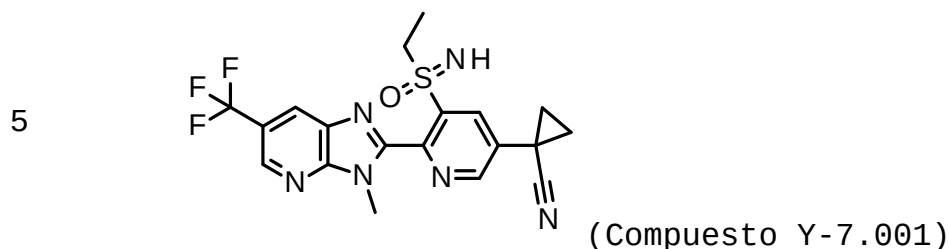
La Tabla Y-6 proporciona 8 compuestos Y-6.001 a Y-6.008 de fórmula IaY, en donde A es N, G₁ es CH, G₂ es N y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-6.001 tiene la siguiente estructura;



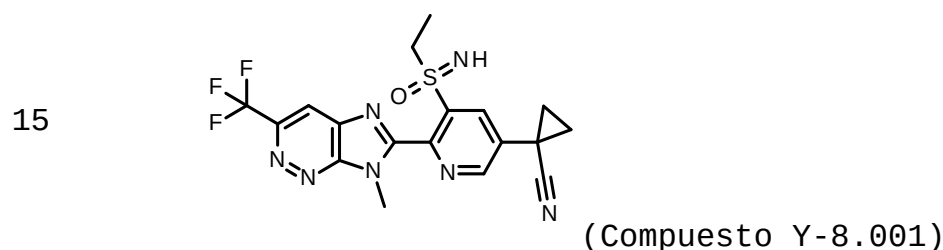
La Tabla Y-7 proporciona 8 compuestos Y-7.001 a Y-7.008 de fórmula IaY, en donde A es N, G₁ es N, G₂ es CH y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-7.001 tiene la siguiente estructura;

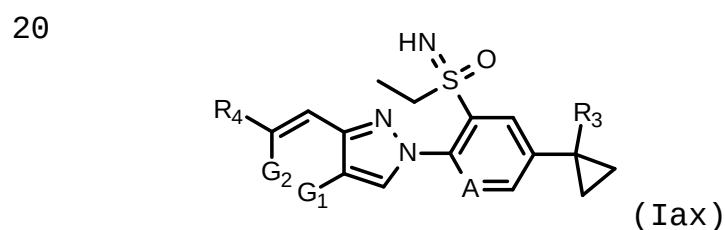


La Tabla Y-8 proporciona 8 compuestos Y-8.001 a Y-8.008 de fórmula IaY, en donde A es N, G₁ es N, G₂ es N y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto Y-8.001 tiene la siguiente estructura;

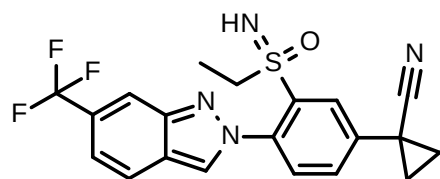


Las Tablas X-1 a X-8 se refieren a compuestos de fórmula



La Tabla X-1 proporciona 8 compuestos X-1.001 a X-1.008 de fórmula IaX, en donde A es CH, G₁ es CH, G₂ es CH y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto X-1.001 tiene la siguiente estructura;



(compuesto X-1.001)

5 La Tabla X-2 proporciona 8 compuestos X-2.001 a X-2.008 de fórmula Iax, en donde A es CH, G_1 es CH, G_2 es N y R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

La Tabla X-3 proporciona 8 compuestos X-3.001 a X-3.008 de fórmula Iax, en donde A es CH, G_1 es N, G_2 es CH y
10 R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

La Tabla X-4 proporciona 8 compuestos X-4.001 a X-4.008 de fórmula Iax, en donde A es CH, G_1 es N, G_2 es N y R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

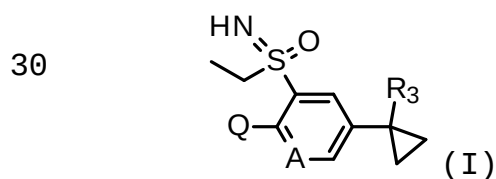
La Tabla X-5 proporciona 8 compuestos X-5.001 a X-5.008 de fórmula Iax, en donde A es N, G_1 es CH, G_2 es CH y
15 R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

La Tabla X-6 proporciona 8 compuestos X-6.001 a X-6.008 de fórmula Ib, en donde A es N, G_1 es CH, G_2 es N y R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

20 La Tabla X-7 proporciona 8 compuestos X-7.001 a X-7.008 de fórmula Ib, en donde A es N, G_1 es N, G_2 es CH y R_3 , R_4 son como se definen en la tabla Z.

La Tabla X-8 proporciona 8 compuestos X-8.001 a X-8.008 de fórmula Ib, en donde A es N, G_1 es N, G_2 es N y R_3 ,
25 R_4 son como se definen en la tabla Z.

Las tablas V-1 a V-6 siguientes ilustran compuestos específicos de la invención de fórmula I (en donde R_2 es H y n es 1).

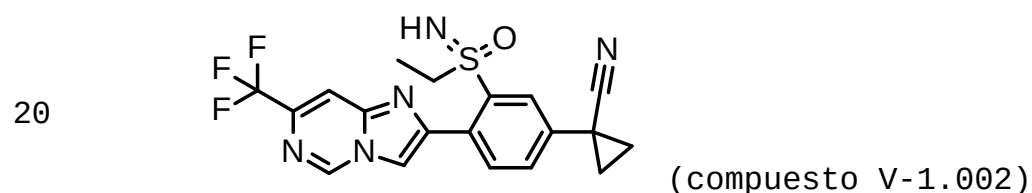


La Tabla V-1 proporciona 9 compuestos V-1.001 a V-1.009 de fórmula I, en donde A es CH, R₃ es CN y Q son como se definen en la tabla W.

Tabla W: Definiciones de sustituyentes de Q:

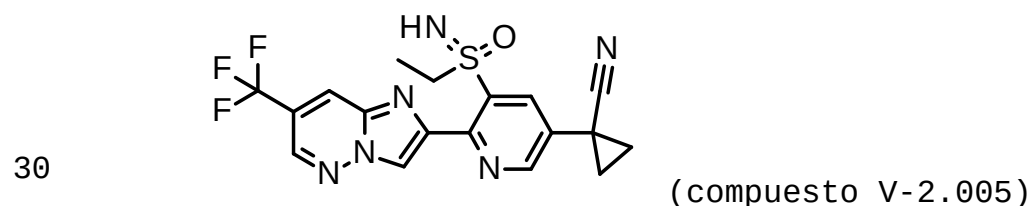
5	Índice Q	Índice Q	Índice Q
1		4	
10	2	5	8
15	3	6	9

Por ejemplo, el compuesto V-1.002 tiene la siguiente estructura:



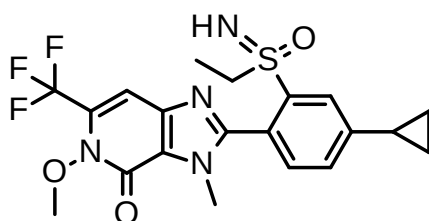
La Tabla V-2 proporciona 9 compuestos V-2.001 a V-2.009 de fórmula I, en donde A es N, R₃ es CN y Q son como se definen en la tabla W.

25 Por ejemplo, el compuesto V-2.005 tiene la siguiente estructura:



La Tabla V-3 proporciona 9 compuestos V-3.001 a V-3.009 de fórmula I, en donde A es CH, R₃ es H y Q son como se definen en la tabla W.

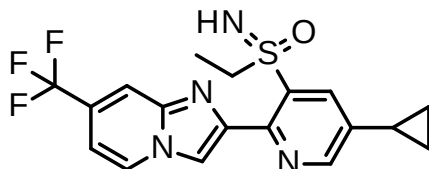
Por ejemplo, el compuesto V-3.008 tiene la siguiente estructura:



(compuesto V-3.008)

La Tabla V-4 proporciona 9 compuestos V-4.001 a V-4.009 de fórmula I, en donde A es N, R₃ es H y Q son como se definen en la tabla W.

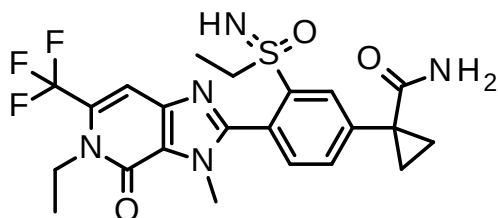
Por ejemplo, el compuesto V-4.001 tiene la siguiente estructura:



(compuesto V-4.001)

La Tabla V-5 proporciona 9 compuestos V-5.001 a V-5.009 de fórmula I, en donde A es CH, R₃ es CONH₂ y Q son como se definen en la tabla W.

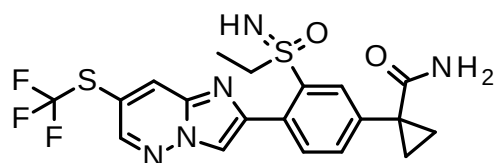
Por ejemplo, el compuesto V-5.007 tiene la siguiente estructura:



(compuesto V-5.007)

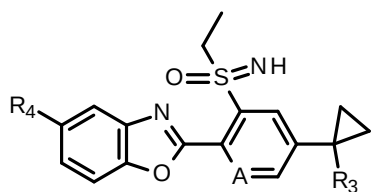
La Tabla V-6 proporciona 9 compuestos V-6.001 a V-6.009 de fórmula I, en donde A es N, R₃ es CONH₂ y Q son como se definen en la tabla W

Por ejemplo, el compuesto V-6.006 tiene la siguiente estructura:



(compuesto V-6.006)

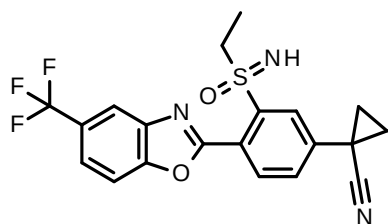
Las Tablas U-1 a U-2 se refieren a compuestos de fórmula



IaU

La Tabla U-1 proporciona 8 compuestos U-1.001 a U-1.008 de fórmula IaU, en donde R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Por ejemplo, el compuesto U-1.001 tiene la siguiente estructura;



(Compuesto U-1.001)

La Tabla U-2 proporciona 8 compuestos U-2.001 a U-2.008 de fórmula IaU, en donde A es N, y R₃, R₄ son como se definen en la tabla Z.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son principios activos valiosos desde el punto de vista de la prevención y/o curación en el área del control

de plagas, incluso con tasas de aplicación bajas, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por las especies de sangre caliente, peces y plantas. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan contra todas las fases del desarrollo o individuales de plagas de animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos, moluscos, nematodos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida, molusquicida, nematocida 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 a 60 %.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden poseer cualquier cierto número de beneficios, incluyendo, entre otros, niveles ventajosos de actividad biológica para proteger a las plantas frente a insectos, o propiedades superiores para su uso como principios agroquímicamente activos (por ejemplo, una mayor actividad biológica, un ventajoso espectro de actividades, un perfil de seguridad aumentado, propiedades físico-químicas mejoradas o biodegradabilidad o perfil medioambiental aumentado). En particular, se ha encontrado que, sorprendentemente, determinados compuestos de fórmula (I) muestran un perfil de seguridad ventajoso con respecto a organismos no diana, por ejemplo, artrópodos no diana, en particular, polinizadores tales como abejas melíferas,

abejas solitarias y abejorros. Más particularmente, *Apis mellifera*.

En este sentido, determinados compuestos de fórmula (I) de la invención se pueden distinguir de los compuestos conocidos en virtud de una mayor eficacia a bajas tasas de aplicación, lo que puede ser verificado por el experto en la materia usando procedimientos experimentales similares o adaptados a los indicados en los ejemplos biológicos, usando tasas de aplicación inferiores si es necesario, por ejemplo, de 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm, 0.8 ppm o 0.2 ppm.

Además, se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades físico-químicas ventajosas para su aplicación en la protección de cultivos, en particular, punto de fusión reducido, lipofilicidad reducida y solubilidad en agua aumentada. Se ha encontrado que tales propiedades son ventajosas para la absorción de la planta y la distribución sistémica, véase, por ejemplo, A. Buchholz, S. Trapp, *Pest Manag Sci* 2016; 72: 929-939) para controlar determinadas especies de plagas mencionadas a continuación.

Son ejemplos de las plagas animales mencionadas anteriormente:

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 spp., Polyphagotarsonne latus, Panonychus spp.,

- Phyllocoptruta oleivora, Phytonemus spp,
Polyphagotarsonemus spp, Psoroptes spp., Rhipicephalus
spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus
spp, Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;
- 5 del orden *Anoplura*, por ejemplo,
Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp.,
Pemphigus spp. y Phylloxera spp.;
- del orden *Coleoptera*, por ejemplo,
Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis,
- 10 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.,
Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp.,
- 15 Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei,
Lagria vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus
spp., Liogenys spp, Maecolaspis spp, Maladera castanea,
Megascelis spp, Meligethes aeneus, Melolontha spp.,
Myochrous armatus, Oryzaephilus spp., Otiorhynchus spp.,
- 20 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.,
Tribolium spp. y Trogoderma spp.;
- 25 del orden *Diptera*, por ejemplo,
Aedes spp., Anopheles spp, Antherigona
soccata, Bactrocea oleae, Bibio hortulanus, Bradysia spp,
Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp.,
Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Delia spp,
- 30 Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp.,
Geomyza tripunctata, Glossina spp., Hypoderma spp.,

- Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp.,
Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia
spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp.,
Rhagoletis spp, Rivelia quadrifasciata, Scatella spp,
5 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., Vatiga 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.,

- 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, Zygina flammigera,
Zyginidia scutellaris, ;
del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,
Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion
spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp.,
25 Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp.,
Pogonomyrmex spp, Slenopsis invicta, Solenopsis spp. y
Vespa spp. ;
del orden *Isoptera*, por ejemplo,
Coptotermes spp, Cornitermes cumulans, Incisitermes
30 spp, Macrotermes spp, Mastotermes spp, Microtermes spp,
Reticulitermes spp.; Solenopsis geminate

del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

- Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatalis, Archips spp., Argyresthia spp., Argyrotaenia spp., Autographa spp., Bucculatrix thurberiella, Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava, Crambus spp., Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp., Estigmene acrea, Etiella zinckinella, Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia jaculiferia, Grapholita spp., Hedya nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Herpetogramma spp., Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Lasmopalpus lignosellus, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Mythimna spp., Noctua spp., Operophtera spp., Orniodes indica, Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Papaipema nebris, Pectinophora gossypiella, Perileucoptera coffeella, Pseudaletia unipuncta, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Pseudoplusia spp., Rachiplusia nu, Richia albicosta, Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganothis spp., Spodoptera spp., Sylepta derogate, Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni, Tuta absoluta, y Yponomeuta spp.;

- del orden *Mallophaga*, por ejemplo,
Damalinae spp. y Trichodectes spp.;
del orden *Orthoptera*, por ejemplo,
Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp.,
5 Leucophaea maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla,
Periplaneta spp., Scapteriscus spp, y Schistocerca spp.;
del orden *Psocoptera*, por ejemplo,
Liposcelis spp.;
del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,
10 Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla
cheopis;
del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,
Calliothrips phaseoli, Frankliniella spp., Heliothrips
spp, Hercinothrips spp., Parthenothrips spp, Scirtothrips
15 aurantii, Sericothrips variabilis, Taeniothrips spp.,
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
20 destruir, plagas del tipo mencionado anteriormente que se
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
25 plantas y, en algunos casos, incluso los órganos de las
plantas que se forman posteriormente se mantienen
protegidos contra estas plagas.
Los cultivos diana adecuados son, en particular,
cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz,
30 maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o
forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta de

hueso o frutos rojos, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos de leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes o soja; cultivos

5 oleaginosos, tales como colza oleaginosa, mostaza, amapola, 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

10 mandarinas; verduras, tales como espinacas, lechugas, 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

15 familia de las plantagináceas y plantas productoras de 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,

20 árboles latifolios y perennifolios.

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.

25 (p. ej., *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubéreux*), *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis*

30 spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheantus* spp.,

Eustoma grandiflorum, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp.,
Geranium gnaphalium, *Gerbera* spp., *Gomphrena globosa*,
Heliotropium spp., *Helianthus* spp., *Hibiscus* spp.,
Hortensia spp., *Hydrangea* spp., *Hypoestes phyllostachya*,
5 *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*
10 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.,
15 *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*,
Sedum spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp.,
Nicotinia spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp y otras plantas de
jardín.

Por ejemplo, la invención se puede usar en cualquiera
20 de las siguientes especies vegetales: *Allium* spp. (*A.*
sativum, *A. cepa*, *A. oschaninii*, *A. Porrum*, *A.*
ascalonicum, *A. fistulosum*), *Anthriscus cerefolium*, *Apium*
graveolus, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica*
spp. (*B. Oleracea*, *B. Pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum*
25 *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*,
30 *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 soja. 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 soja. 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 *Criconema*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconema*; 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 envoltentes, 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*
5 *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 *Paratrachodorus*;
10 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
15 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*);
20 *Bradybaenidae* (*Bradybaena fruticum*); *Cepaea* (*C. hortensis*, *C. Nemoralis*); *ochlodina*; *Deroceras* (*D. agrestis*, *D. empiricorum*, *D. laeve*, *D. reticulatum*); *Discus* (*D. rotundatus*); *Euomphalia*; *Galba* (*G. trunculata*); *Helicella*
25 (*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. canaticulata*); *Vallonia* y *Zanitoides*.

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

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

Algunas toxinas que pueden ser expresadas por plantas transgénicas de este tipo incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas del escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de 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 desactivadoras de ribosomas (RIP, *Ribosome-Inactivating Proteins*), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroido-UDP-glicosil-transferasa, oxidasas de colesterol, inhibidores de ecdisona, HMG-CoA-reductasa, bloqueadores del canal de

iones, tales como bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de la hormona diurética, estilbeno sintasa, bibencil sintasa, quitinasas y glucanasas.

5 En el contexto de la presente invención, por δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo, Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, se ha de entender expresamente también toxinas híbridas,
10 toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (véase, por ejemplo, al documento WO 2002/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab
15 truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas artificiales en la toxina, como, por ejemplo, en
20 el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (véase el documento WO 2003/018810).

 Los ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas se desvelan, por
25 ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, W01993/07278, W01995/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 2003/052073.

 Los procedimientos para preparar tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en
30 la materia, y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas previamente. Los ácidos

desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 1990/13651.

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 patata 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®.

Otros ejemplos de tales cultivos transgénicos son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha
5 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
10 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
15 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
20 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
25 reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación de tales plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 2003/018810.
4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro
30 C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.

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

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue
5 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
10 glufosinato de amonio.

7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas cultivadas de forma convencional mediante el cruce
15 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
20 obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

También se describen cultivos transgénicos de plantas
25 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>).

Debe entenderse que el término "cultivos" también
30 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, p. ej., 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 1995/33818 y EP-A-0 353 191. Los expertos en la materia generalmente conocen los métodos para producir tales plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Las sustancias antipatógenas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo, las toxinas víricas KP1, KP4 o KP6; estilbeno-sintasas; bibencil-sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP; véase, p. ej., el documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, p. ej., el documento WO1995/33818) o factores proteicos o polipeptídicos implicados en la defensa de la planta contra patógenos (los denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", tal como se describe en el documento WO 2003/000906).

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
5 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
10 diana, a su ubicación o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS (pulverización residual de interiores, *Indoor Residual Spraying*) de una superficie, tal como la superficie de una
15 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
20 y tiendas de campaña.

En una realización, el método para controlar tales plagas comprende aplicar una cantidad eficaz como plaguicida de las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o
25 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
30 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. Existen métodos de tratamiento textil, p. ej., en los documentos WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO2005/113886 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 de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuados contra insectos barrenadores de la madera del orden de los lepidópteros, tal como se ha mencionado anteriormente, y del orden de los coleópteros, en especial, contra los barrenadores de la madera enumerados en las siguientes tablas A y B:

Tabla A. Ejemplos de barrenadores de la madera exóticos importantes desde un punto de vista económico.

Familia	Especie	Hospedador o cultivo
---------	---------	----------------------

		infestado
Bupréstidos	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambícidos	<i>Anoplura glabripennis</i>	Maderas duras
5 Escolitinos	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

Tabla B. Ejemplos de barrenadores de la madera autóctonos importantes desde un punto de vista económico.

10	Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
	15 Bupréstidos	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
		<i>Agrilus politus</i>	Sauce, Arce
		<i>Agrilus sayi</i>	Baya, Helecho dulce
		<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzana, Pera, Arándano, Guillomo, Espino blanco
20		<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
25		<i>Texania campestris</i>	Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicomoro, Sauce, Álamo amarillo
30	Cerambícidos	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza de cerezo, Roble de agua, Sicomoro

	Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
5	Escolitinos	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo
		<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
10		<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera
		<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Melocotón, Pino
15		<i>Phloeotribus liminaris</i>	Melocotón, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña
20		<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
	Sésidos	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
25		<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
		<i>Synanthedon exitiosa</i>	Melocotón, Ciruela, Nectarina, Cereza, Albaricoque, Almendra, Cereza negra
30		<i>Synanthedon pictipes</i>	Melocotón, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra
		<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Nyssa

	Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
5		<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzana, Níspero, Physocarpus, Baya
10		<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, 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, 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. (p. ej., el escarabajo enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus* spp. (p. ej., el gusano blanco europeo, *R. majalis*), *Cotinus* spp. (p. ej., el escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia* spp. (p. ej., el escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga* spp. (p. ej., el escarabajo de mayo/junio), *Ataenius* spp. (p. ej., el escarabajo negro del pasto, *A. spretulus*), *Maladera* spp. (p. ej., el escarabajo del jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus* spp.), perlas de tierra (*Margarodes* spp.), grillos

topo (leonado, meridional y de alas cortas; *Scapteriscus spp.*, *Gryllotalpa africana*) y larvas de tipúlidos (tipúlido europeo, *Tipula spp.*).

La presente invención también se puede usar para
5 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
10 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
15 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*),
20 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
25 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
30 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.,
5 *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp.,
Lepikentron spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y
Felicola spp..

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

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

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

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

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

De los órdenes *Actinedida* (*Prostigmata*) y *Acaridida* (*Astigmata*), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *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*, *Cryptoterms brevis*, *Heteroterms indicola*, *Reticuliterms flavipes*, *Reticuliterms santonensis*, *Reticuliterms lucifugus*, *Mastoterms darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* y *Coptoterms 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

5 vehículos, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones se pueden presentar en varias formas físicas, p. ej., en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, microgránulos efervescentes,

10 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

15 agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como vehículo), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, p. ej., descritas en el Manual sobre Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas, Naciones Unidas, primera

20 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.

25 Las formulaciones pueden prepararse, p. ej., mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, soluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también pueden formularse con otros

30 adyuvantes tales como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen vegetal o animal, aceites

modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de los mismos.

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un vehículo poroso. Esto permite que los principios activos sean liberados al entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas normalmente tienen un diámetro de 0.1 a 500 micrómetros. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95 % en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, cauchos naturales o sintéticos, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros conocidos por el experto en la materia. 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 vehículos líquidos, se pueden usar: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, metiletilcetona, ciclohexanona, anhídridos ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de

amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol diacetónico, 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, dimetilsulfóxido, 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

mayor, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.

- 5 Algunos vehículos 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
10 soja, pumita, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina y sustancias similares.

- Se puede usar convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, en especial, en aquellas formulaciones que
15 pueden diluirse con un vehículo antes de ser usadas. Las 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
20 incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como 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
25 adición de alcohol/óxido de alquilenol, tales como alcohol 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-
30 etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, 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

5 mono- y dialquilfosfato; y además otras sustancias descritas, p. ej., en McCutcheon's Detergents y Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

Otros adyuvantes que se pueden usar en las

10 formulaciones plaguicidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, agentes auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y tampones

15 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

20 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

25 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

30 haberse preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite

de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C_8 - C_{22} , en especial, los derivados metílicos de ácidos grasos C_{12} - C_{18} , por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos derivados oleosos se conocen 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 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 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 dominantes y de otros factores determinados por el método de aplicación, del momento de la aplicación y del cultivo diana. Como directriz general, los compuestos se pueden aplicar a una tasa de 1 a 2000 l/ha, en especial, de 10 a 1000 l/ha.

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

Concentrados emulsionables:

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

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

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

10 Polvos finos:

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

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

15 Concentrados de suspensión:

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

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

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

Polvos humectables:

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

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

vehículo sólido: del 5 al 95 %, preferentemente
del 15 al 90 %

Gránulos:

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

vehículo sólido: del 99.5 al 70 %, preferentemente del 97 al 85 %

Los siguientes ejemplos ilustran la invención adicionalmente pero sin limitarla.

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

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

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

30	<u>Concentrado emulsionable</u>	
----	---------------------------------	--

5	principios activos	10 %
	éter octilfenólico de polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
	dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
	poliglicoléter de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
	Ciclohexanona	30 %
	mezcla de xilenos	50 %

10 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 %

20 Se obtienen polvos listos para usar mezclando la combinación con el vehículo y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden usar en aditivos secos añadidos a las 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. Se extruye la mezcla y después se seca en una corriente de aire.

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

polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
Caolín	89 %

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

Concentrado en suspensión

10	principios activos	40 %
	propilenglicol	10 %
	éter nonilfenólico de polietilenglicol (15 mol de óxido de etileno)	6 %
	Lignosulfonato de sodio	10 %
	carboximetilcelulosa	1 %
15	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 en 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

30	principios activos	40 %
	propilenglicol	5 %
	copolímero de butanol PO/EO	2 %
	Triestirenofenol con 10-20 mol de EO	2 %

5	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 en 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.

15 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

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

Los tipos de formulación incluyen un concentrado emulsionable (CE), un concentrado en suspensión (CS), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsulas (SC), un gránulo dispersable en agua (GD), un gránulo emulsionable (GE), una emulsión, agua en aceite (EAc), una emulsión, aceite en agua (EAg), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (DO), un fluido miscible en aceite (FAC), un líquido miscible en aceite (LAC), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (LU), un concentrado técnico (CT), un concentrado dispersable (CD), un polvo humectable (PH), un granulado soluble (GS) o cualquier formulación técnicamente posible combinada con adyuvantes aceptables en agricultura.

Ejemplos preparatorios:

"Pf" significa punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las medidas de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker 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 (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*) mencionados a continuación. Los valores de LCMS característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención (" t_R ", registrado en minutos) y el ion molecular medido ($M+H$)⁺ y/o ($M-H$)⁻.

Métodos de LCMS y GCMS (cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas, *Gas Chromatography-Mass Spectrometry*):

Método 1:

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

Método 2:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, Temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μ m, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B=

Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH, gradiente: 10-100 % de B en 2.7 min; Flujo (ml/min) 0.85

Método 3:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, Extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, Temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH, gradiente: 0-10 % de B en 2.5 min; Flujo (ml/min) 0.85

Método 4:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuádrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, Extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, Temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 l/h, Flujo de gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico de columna, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3,

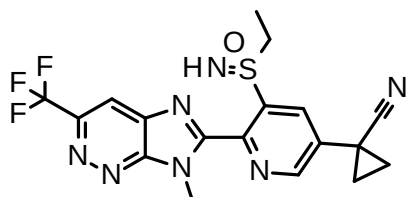
-104-

1.8 μm , 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5 % de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % de HCOOH, gradiente: 40-100 % de B en 1.2 min; Flujo (ml/min) 0.85

Método 5:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas Acquity SDS) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: cambio de polaridad positiva y negativa, capilaridad: 3.00 kV, tensión del cono: 41.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, flujo de gas de desolvatación: 1000 l/h, temperatura de desolvatación: 500 °C, flujo de gas en el cono: 50 l/h, intervalo de masas: 110-800 Da; intervalo de longitudes de onda del PDA: 210-400 nm. Columna: Acquity UPLC HSS T3 C18, longitud de 30 mm, diámetro de 2.1 mm, tamaño de partícula de 1.8 μm . Temperatura del horno de columna 40 °C. Gradiente de disolvente: A = agua con un 0.1 % de ácido fórmico: acetonitrilo (95:5 v/v). B = acetonitrilo con un 0.05 % de ácido fórmico. Gradiente = 0 min 90 % de A, 10 % de B; 0.2 min 50 % de A, 50 % de B; 0.7-1.3 min 0 % de A, 100 % de B; 1.4-1.6 min 90 % de A, 10 % de B. Caudal 0.6 ml/min.

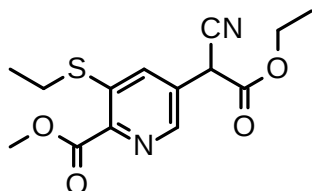
Ejemplo H1: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Tabla P, Ejemplo P10)



(Tabla P, Ejemplo P10)

Etapa 1: Preparación de 5-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-
3-etilsulfanilpiridin-2-carboxilato de metilo

5



10

15

20

25

30

Se disolvió 5-bromo-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo, preparado como se describe en la patente WO 2017/089190 (32 g, 115.88 mmol) en dimetilsulfóxido (350 ml). Entonces, se añadieron sucesivamente 2-cianoacetato de etilo (18.5 ml, 173.82 mmol), carbonato de potasio (40.442 g, 289.70 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3.81 g, 11.588 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante una noche a 90 °C y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente ácido clorhídrico (2 M) para acidificar la reacción a pH 4-5. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se calentó el producto bruto obtenido a 80 °C en etanol (250 ml) durante 1 hora. La solución obtenida se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 1 hora y se filtró. El precipitado se lavó con etanol frío, produciendo 5-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo.

LCMS (método 1): 309 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.85 min.

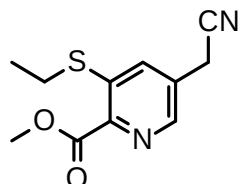
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.45 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.98 - 3.05 (m, 2 H) 4.04

-106-

(s, 3 H) 4.28 - 4.35 (m, 2 H) 4.84 (s, 1 H) 7.83 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=1.83 Hz, 1 H).

Etapla 2: Preparación de 5-(cianometil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo

5



Se disolvió 5-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-3-etilsulfanil-piridin-2 de metilo (7.3 g, 24 mmol) en dimetilsulfóxido (70 ml). A esto, se añadieron NaCl (14 g, 240 mmol) y agua (35 ml) sucesivamente a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas a 125 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice, produciendo 5-(cianometil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo.

20

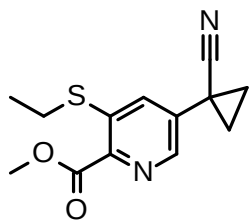
LCMS (método 1): 237 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.72 min.

25

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.45 (t, J=7.52 Hz, 3 H) 3.01 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 7.72 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.35 - 8.41 (m, 1 H).

Etapla 3: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxilato de metilo

30



5

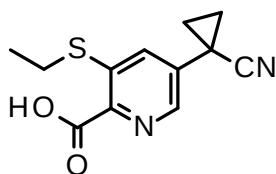
Se disolvió 5-(cianometil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo (5 g, 21.16 mmol) en acetonitrilo (170 ml) y se trató con carbonato de cesio (20.7 g, 63.48 mmol) y 1,2-dibromoetano (2.19 ml, 25.39 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h 30 horas a 80 °C y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el producto bruto que se purificó mediante cromatografía, produciendo 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo.

LCMS (método 1): 263 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.85 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1.45 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.54 - 1.62 (m, 2 H) 1.89 - 1.96 (m, 2 H) 3.01 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 7.74 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=1.83 Hz, 1 H).

25

Etap 4: Preparación de ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico



30

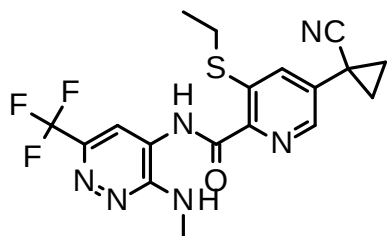
Se disolvió 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxilato de metilo (2.63 g, 10.0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (15 ml). Luego, se añadió hidróxido de litio (0.375 g, 15.0 mmol) y la reacción se agitó una noche a ta. Pasado este tiempo, se añadió una porción adicional de hidróxido de litio (0.160 g, 7.0 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más a TA. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió HCl acuoso 1 M y la fase acuosa (pH 1) se extrajo 3 veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico.

LCMS (método 1): 249 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.67 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d Solvent) δ ppm 1.26 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.70 - 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 3.03 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 7.63 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 13.16 - 13.40 (m, 1 H).

Etapas 5. Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridazin-4-il]piridina-2-carboxamida

25



Se disolvió ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (200 mg, 0.8055 mmol) en diclorometano (10 ml), y se añadió N,N-dimetilformamida

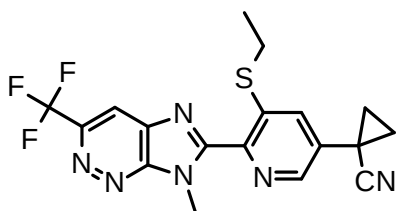
30

-109-

(10.0 μ l). En esta suspensión, se añadió dicloruro de oxalilo (0.118 ml, 1.369 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Se agitó la suspensión amarillenta resultante a temperatura ambiente. Tras 1.5 h, se concentró la mezcla de reacción al vacío, produciendo cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonilo. Se disolvió el cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonilo recién producido (250 mg, 0.9370 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml), y se añadió N,N-dietiletanamina (0.27 ml, 1.933 mmol). Después, se añadió gota a gota N3-metil-6-(trifluorometil) piridazina-3,4-diamina (651 mg, 3.222 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo N-[4-amino-6-(trifluorometil) piridazin-3-il]-5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-metil-piridina-2-carboxamida

LCMS (método 2): tiempo de retención: 1.04min, 423 (M+H)⁺.

Etapa 6: Preparación de 1-[5-etilsulfanil-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo

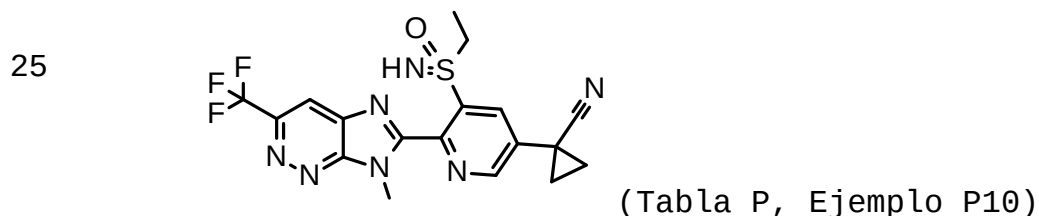


Se mezclaron 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridazin-4-il]piridin-2-carboxamida (240 mg, 0.5682 mmol) y ácido acético glacial (3 ml), y se agitaron una noche a reflujo y luego se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el ácido acético a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se basificó usando una solución acuosa de bicarbonato. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml), y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 1-[5-etilsulfanil-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo.

LCMS (método 2): tiempo de retención: 1.05 min, (M+H)⁺ 405.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.38 (s, 2 H) 1.62 - 1.66 (m, 2 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 2.97 - 3.10 (m, 2 H) 4.26 (s, 3 H) 7.76 - 7.84 (m, 1 H) 8.22 - 8.27 (m, 1 H) 8.34 - 8.41 (m, 1 H).

Etapas 7: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Tabla P, Ejemplo P10)



Se disolvió 1-[5-etilsulfanil-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (120 mg, 0.2967 mmol) en metanol (6 ml). A continuación, se añadieron carbamato de

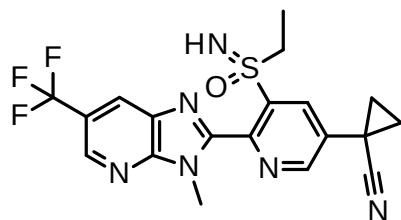
-111-

amonio (46 mg, 0.5935 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (243 mg, 0.7418 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se convirtió en solución tras unos minutos y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano, produciendo el 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo.

LCMS (método 2): tiempo de retención: 0.85 min, 436.36 (M+H)⁺.

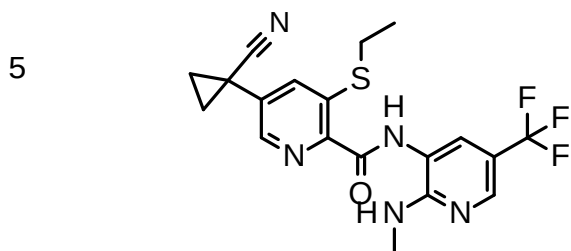
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.14 - 1.32 (m, 3 H) 1.25 - 1.32 (m, 2 H) 1.37 - 1.44 (m, 3 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 2.06 - 2.10 (m, 1 H) 2.11 (dd a, J=3.48, 2.38 Hz, 1 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 1 H) 4.00 - 4.14 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.36 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

Ejemplo H2. Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P6, Tabla P)



(Ejemplo P6, Tabla P)

Etapa 1: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridina-2-carboxamida



10 Se disolvió ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (2.4 g, 9.7 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida (10.0 μ l) seguida de la adición de dicloruro de oxalilo (1 ml, 12 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Se agitó la suspensión amarillenta resultante a temperatura ambiente

15 durante 1 hora y luego se concentró el disolvente al vacío. Se disolvió el sólido resultante en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió a una solución de N2-metil-5-(trifluorometil) piridin-2,3-diamina (1.8 g, 9.7 mmol) y N,N-dietiletanamina (3.3 ml, 23 mmol) en tetrahidrofurano

20 (75 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó 30' a 0 °C y luego 2 horas a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción con solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas

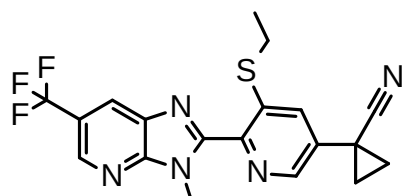
25 con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridina-2-carboxamida en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 LCMS (método 1): 422 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.03 min.

- 113 -

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.48 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.58 - 1.63 (m, 2 H) 1.93 - 1.99 (m, 2 H) 3.01 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 3.09 (d, J=4.77 Hz, 3 H) 5.02 (d a, J=4.03 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 9.53 - 9.60 (m, 1 H).

Etapa 2: Preparación de 1-[5-etilsulfanil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo



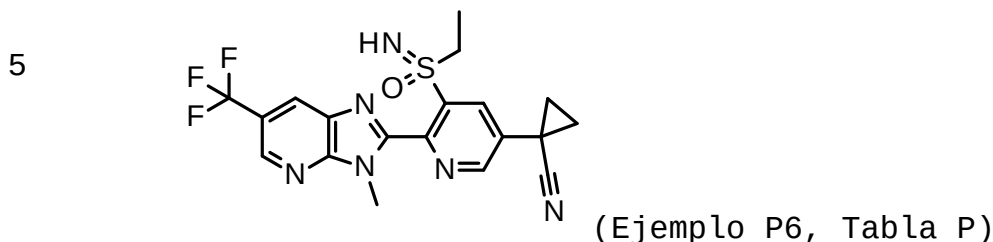
Se disolvió 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-
[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-
carboxamida (4.2 g, 10 mmol) en ácido acético (100 ml) y la
solución resultante se agitó durante 18 horas a 110 °C. El
ácido acético se eliminó al vacío y el producto bruto se
purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice,
produciendo 1-[5-etilsulfanil-6- [3-metil-6-
(trifluorometil) imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-
piridil]ciclopropanocarbonitrilo, Pf: 142-144 °C.

LCMS (método 1): 404 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.07 min.

25 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.59 - 1.64 (m, 2 H) 1.90 - 1.97 (m, 2 H) 3.03 (c, J=7.46 Hz, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 7.77 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.73 - 8.78 (m, 1 H).

30

Etapa 3: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo ((Ejemplo P6, Tabla P)

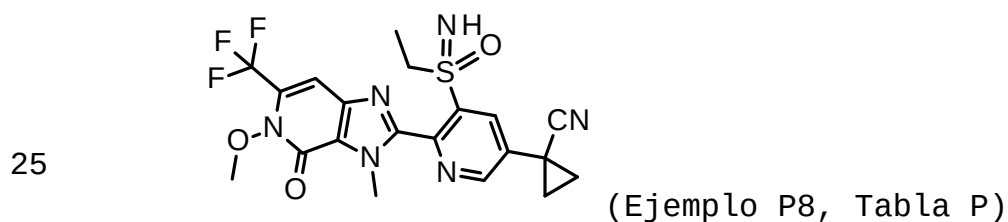


Formación de sulfoximina análoga al Ejemplo H1, Etapa 7.

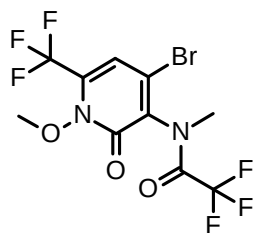
LCMS (método 1): 435 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.87 min.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.44 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.75 - 1.80 (m, 2 H) 2.02 - 2.08 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.94 - 4.26 (m, 2 H) 8.33 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 9.06 - 9.09 (m, 1 H).

Ejemplo H3: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P8, Tabla P)



Etapa 1: Preparación de N-[4-bromo-6-(difluorometil)-1-metoxi-2-oxo-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida



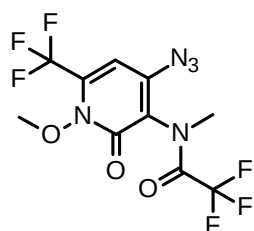
5

A una solución de 4-bromo-1-metoxi-3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona (5.0 g, 16.61 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadió anhídrido trifluoroacético (7.09 ml, 49.82 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Se añadieron agua (100 ml), después una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice, produciendo N-[4-bromo-6-(difluorometil)-1-metoxi-2-oxo-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida pura.

Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método 5): 397/399 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.96 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.27 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.84 (s, 1H).

Etapa 2: Preparación de N-[4-azido-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida

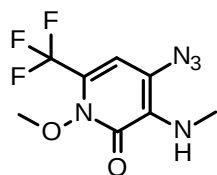


30

A una solución de N-[4-bromo-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (11.8 g, 29.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (110 ml), se añadió azida de sodio (2.9 g, 44.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción anterior se repitió por separado, luego se diluyeron las mezclas de reacción combinadas con agua fría (500 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío por debajo de 40 °C, produciendo N-[4-azido-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método 5): 360 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.90 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.23 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 6.40 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de 4-azido-1-metoxi-3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona



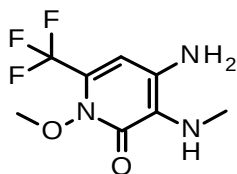
A una solución de N-[4-azido-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-2,2,2-trifluoro-N-metil-acetamida (4.6 g, 13.0 mmol) en metanol (100 ml), se añadió carbonato de potasio (4.7 g, 33.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con agua (150 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en ciclohexano), produciendo 4-azido-1-metoxi-3-(metilamino)-6-

5 (trifluorometil)piridin-2-ona (2.2 g, 8.4 mmol).

LCMS (método E): 264 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.94 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.18 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.46 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación de 4-amino-1-metoxi-3-
10 (metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona

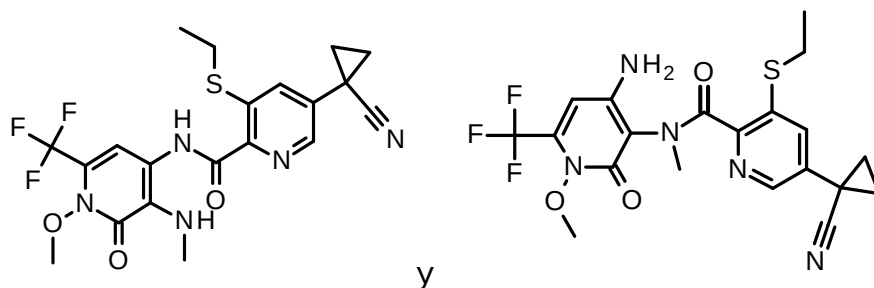


15 A una solución de 4-azido-1-metoxi-3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona (1.7 g, 6.5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió trifenilfosfina (5.1 g, 19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante
20 2 horas. Se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (9 ml, 18 mmol, 2 mol/l) y la agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se inactivó usando una solución saturada acuosa de carbonato de potasio (20 ml).
25 Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 75 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (50-60 % de acetato de etilo en ciclohexano),
30 produciendo 4-amino-1-metoxi-3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona.

-118-

LCMS (método 5): 238 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.18 min. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 2.60 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.42 (s, 1H).

Etapa 5: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[1-metoxi-3-(metilamino)-2-oxo-6-(trifluorometil)-4-piridil]piridin-2-carboxamida y N-[4-amino-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-metil-piridin-2-carboxamida (mezcla isomérica)



A una suspensión de ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carboxílico (400 mg, 1.61 mmol) en diclorometano (16 ml), se añadieron una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de oxalilo (3.22 mmol, 0.287 ml) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas y se retiró el disolvente al vacío, produciendo cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonilo.

Se añadió una solución del anterior cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonilo (428 mg, 1.60 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) lentamente a una mezcla de 4-amino-1-metoxi-3-(metilamino)-6-(trifluorometil)piridin-2-ona (456.6 mg, 1.92 mmol) y trietilamina (0.678 ml, 4.81 mmol) en tetrahidrofurano (9.6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (100 ml). Se lavaron las fases

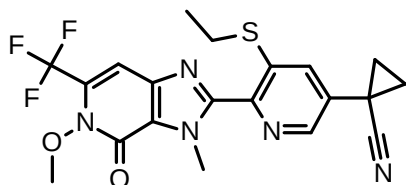
orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío, produciendo la mezcla isomérica deseada de 5-(1-

5 (metilamino)-2-oxo-6-(trifluorometil)-4-piridil]piridin-2-carboxamida y N-[4-amino-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-metil-piridin-2-carboxamida (750 mg, 1.60 mmol). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 LCMS (método 5): 468 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.86 min.

Etapa 6: Preparación de 1-[5-etilsulfanil-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo

15



20 Se calentó una solución de la anterior mezcla isomérica de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-[1-metoxi-3-(metilamino)-2-oxo-6-(trifluorometil)-4-piridil]piridin-2-carboxamida y N-[4-amino-1-metoxi-2-oxo-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfanil-N-metil-piridin-2-carboxamida (750 mg,
25 1.60 mmol) en ácido acético (4.8 ml) hasta 100 °C durante 48 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se vertió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con
30 salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó

-120-

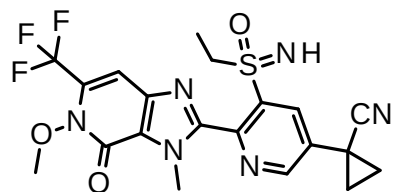
mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en ciclohexano), produciendo el producto deseado 1-[5-etilsulfanil-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-

5 piridil]ciclopropanocarbonitrilo (350 mg) en forma de un sólido. LCMS (método E): 450 (M+H)⁺, tiempo de retención 1.03 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.01 (c, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.0

10 Hz, 1H).

Etapa 7: Preparación de 1-[5-(etilsulfonimidoil)-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P8, Tabla P)

15



(Ejemplo P8, Tabla P)

20 Formación de sulfoximina análoga al Ejemplo H1, Etapa 7.

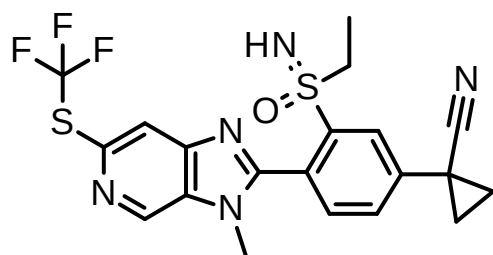
LCMS (método 5): 481 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.85 min.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 2 H) 3.44 - 3.66 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.12 (s, 3 H) 4.56 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 8.38 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=2.20 Hz, 1 H).

Ejemplo H4: Preparación de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P9, Tabla P)

30

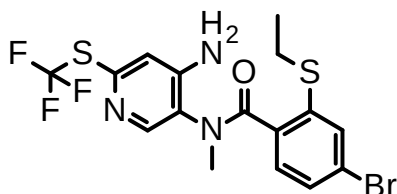
5



(Ejemplo P9, Tabla P)

Etapa 1: Preparación de N-[4-amino-6-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]-4-bromo-2-etilsulfanil-N-metil-benzamida

10



Bajo argón, se suspendió ácido 4-bromo-2-etilsulfanil-
 15 benzoico (preparado como se describe en la patente WO 2016/120182 (1.96 g, 7.51 mmol)) en diclorometano (30 ml) y se añadieron 2 gotas de DMF. Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (1.24 g, 0.851 ml, 9.76 mmol) y se observó desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla 4 horas
 20 a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío, dando cloruro de 4-bromo-2-etilsulfanil-benzoílo como producto de la primera etapa. Bajo argón, se disolvió el cloruro de 4-bromo-2-etilsulfanil-benzoílo bruto (2.07 g, 7.39 mmol) recién preparado en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió
 25 N3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridina-3,4-diamina preparada como se describe en la patente WO 2016/169886 (1.50 g, 6.72 mmol). Se agitó la mezcla resultante una noche a temperatura ambiente y luego 8 horas a 70 °C. Se añadieron bicarbonato de sodio y agua tras enfriar a
 30 temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada sobre

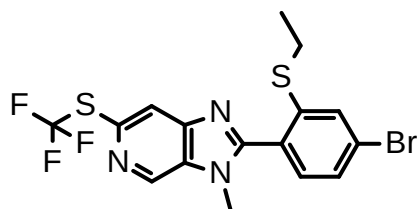
-122-

sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, produciendo una mezcla que contenía N-[4-amino-6-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]-4-bromo-2-etilsulfanil-N-metil-benzamida.

5 LCMS (método 1): 450 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.14 min.

Etapa 2: Preparación de 2-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina

10



15

Se disolvió N-[4-amino-6-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]-4-bromo-2-etilsulfanil-N-metil-benzamida (3.4 g, 5.1 mmol) en ácido acético (51 ml). La solución resultante se agitó una noche a 120 °C y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminó el ácido acético a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice.

20

Se disolvió la mezcla obtenida en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, produciendo 2-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina.

25

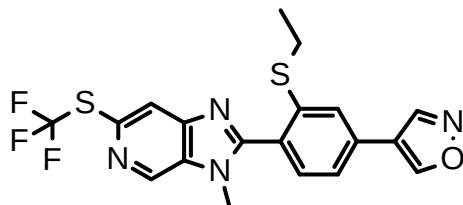
LCMS (método 1): 450 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.14 min.

30

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.29 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.92 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 7.32 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.07, 1.83 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.15 - 8.17 (m, 1 H) 8.90 (d, J=1.10 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación de 4-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]isoxazol

5



10

15

20

25

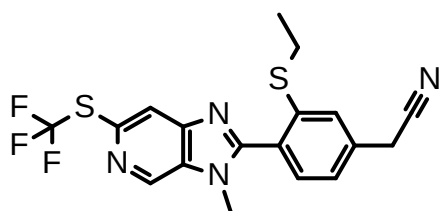
30

Se añadieron DMSO (1.11 ml) y agua (0.53 ml) en un vial de microondas bajo argón y la solución se purgó con argón durante 5 min. Luego, se añadieron 2-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (0.2 g, 0.446 mmol), éster de pinacol del ácido 4-isoxazolborónico (0.104 g, 0.535 mmol) y fluoruro de potasio (0.077 g, 1.33 mmol). Se añadió dicloropaladio; trifenilfosfano (0.0031 g, 0.0044 mmol), la mezcla resultante se purgó con argón durante 5 min, se agitó durante 40 min a 90 °C en un sistema de microondas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada. La fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Luego se filtró la fase acuosa lechosa, y el sólido obtenido se disolvió en diclorometano y se añadió a la fase orgánica. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite obtenido se lavó con agua. Se filtró el precipitado formado en agua, luego se disolvió en diclorometano de nuevo y el disolvente se concentró al vacío, produciendo 4-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]isoxazol, que se usó como tal para la siguiente etapa.

-124-

LCMS (método 1): 437 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.95 min.

Etapa 4: Preparación de 2-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]acetonitrilo



Se disolvió 4-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]isoxazol (236 mg, 0.3785 mmol, 70 % en masa) en metanol (2 ml) y agua (1.14 ml), y se añadió fluoruro de potasio (1.14 ml, 1.135 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 90 °C. Se filtró la mezcla de reacción (suspensión) de color rojo oscuro, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice, produciendo 2-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]acetonitrilo.

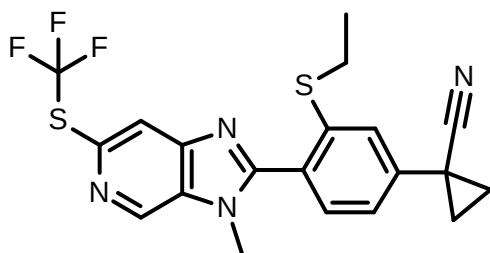
LCMS (método 1): 409 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.98 min.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.29 (t, J=7.34 Hz, 4 H) 2.93 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.89 (s, 2 H) 7.34 (dd, J=7.89, 1.65 Hz, 1 H) 7.47 - 7.48 (m, 1 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 8.16 - 8.18 (m, 1 H) 8.92 (d, J=0.73 Hz, 1 H).

Etapa 5: Preparación de 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo

-125-

5



10

15

20

Se disolvió 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (0.108 g, 0.2644 mmol) en acetonitrilo (1.322 ml). Luego, se añadieron carbonato de dicesio (0.2584 g, 0.7931 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.1490 g, 0.0683 ml, 0.7931 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en un sistema de microondas a 100 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó varias veces con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo.

LCMS (método 1): 435 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.04 min.

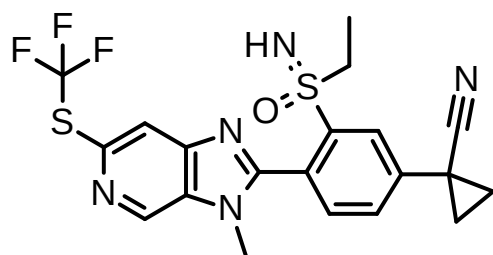
25

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.28 (t, J=7.34 Hz, 4 H) 1.55 (d a, J=2.20 Hz, 2 H) 1.86 - 1.91 (m, 2 H) 2.93 (c, J=7.58 Hz, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 7.17 (dd, J=7.89, 2.02 Hz, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.91 (d, J=0.73 Hz, 1 H).

30

Etapa 6: Síntesis de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P9, Tabla P)

5



(Ejemplo P9, Tabla P)

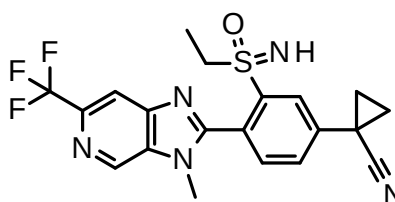
La formación de sulfoximina se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo H1, etapa 7.

LCMS (método 1): 466 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.86 min.

10

Ejemplo H5: Síntesis de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P13, Tabla P)

15

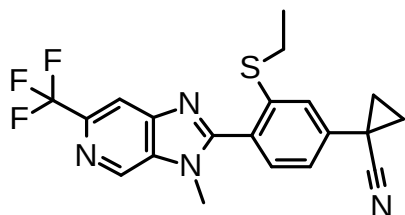


(Ejemplo P13, Tabla P)

20

Etapa 1: Preparación de 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo

25



30

A una mezcla de 2-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina preparada como se describe en la patente WO 2016/030229 (0.5 g, 1.201 mmol), Pd₂dba₃ (0.056 g, 0.060 mmol) y BINAP (0.077 g, 0.120 mmol) en tetrahidrofurano (1.2 ml), se añadieron ciclopropanocarbonitrilo (0.090 g, 1.32 mmol) y

-127-

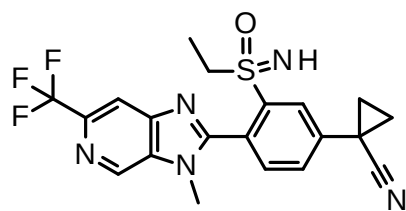
ciclopropilmetiléter (1.20 ml) en atmósfera de argón a ta. La mezcla se enfrió a -25 °C y

se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1.3 ml, 1.321 mmol) a -25 °C, en atmósfera de argón. La
5 mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre un lecho de celite que se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con agua. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases
10 orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]
15 fenil]ciclopropanocarbonitrilo.

LCMS (método 1): 403 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.00 min.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.27 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.52 - 1.57 (m, 2 H) 1.86 - 1.91 (m, 2 H) 2.91 (c, J=7.46 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 7.18 (dd, J=8.07, 1.83 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H).

Etap 2: Síntesis de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P13, Tabla P)



30 (Ejemplo P13, Tabla P)

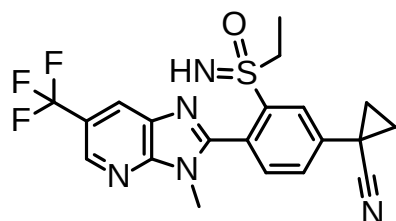
El producto deseado se preparó usando el procedimiento convencional descrito en la etapa 7, ejemplo H1.

-128-

LCMS (método 1): 434 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.83 min.

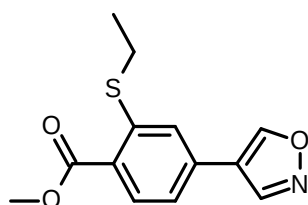
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.28 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.63 - 1.68 (m, 2 H) 1.96 - 2.01 (m, 2 H) 3.42 - 3.62 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 7.56 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=7.89, 2.02 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.93 - 8.96 (m, 1 H).

Ejemplo H5: Síntesis de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P15, Tabla P)



(Ejemplo P15, Tabla P)

Etapas 1: Síntesis de 2-etilsulfanil-4-isoxazol-4-il-benzoato de metilo



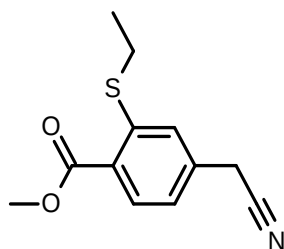
A una solución de 4-bromo-2-etilsulfanil-benzoato de metilo (documento WO 2016/023954) (250 mg, 0.91 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml) en atmósfera de argón, se añadieron agua (4 ml), éster de pinacol del ácido 4-isoxazolborónico (213 mg, 1.09 mmol) y fluoruro de potasio (158 mg, 2.73 mmol). Se purgó la mezcla de reacción viscosa con argón durante 5 minutos, después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6.4 mg, 0.009 mmol). El vial se precintó y la mezcla se agitó en el microondas a 90 °C durante 40 minutos. Se vertió la mezcla de reacción

-129-

en agua enfriada en hielo, se filtró la suspensión amarillenta resultante y se lavó con agua fría. Se disolvió este sólido en diclorometano, se secó la solución sobre sulfato de sodio y se redujo a sequedad al vacío, produciendo 2-etilsulfanil-4-isoxazol-4-il-benzoato de metilo en forma de un sólido amarillento. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método 1): 262 (M-H)⁻, tiempo de retención 0.88 min.

10 Etapa 2: Síntesis de 4-(cianometil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo

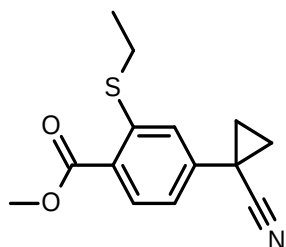


A una solución de 2-etilsulfanil-4-isoxazol-4-il-benzoato de metilo (760 mg, 2.89 mmol) en metanol (15 ml) se añadió una solución 1 M de fluoruro de potasio en agua (8.66 ml, 8.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, se filtró la suspensión y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante columna Combiflash sobre gel de sílice, produciendo 4-(ciano-metil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo en forma de una goma.

LCMS (método 5): 236 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.90 min.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (t, 3H), 2.99 (c, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

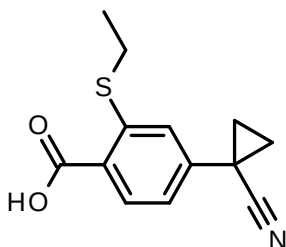
Etapa 3: Síntesis de 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo



A una solución de 4-(ciano-metil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo (300 mg, 1.275 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadieron carbonato de cesio (1.24 g, 3.825 mmol) y 1,2-dibromoetano (719 mg, 3.825 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 90 minutos. Tras enfriar, se filtró la suspensión y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante columna Combiflash sobre gel de sílice, produciendo 4-(ciano-metil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo en forma de un aceite.

LCMS (método 1): 262 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.98 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.01 (c, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.88 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.94 (d, 1H).

Etapa 4: Síntesis de ácido 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoico



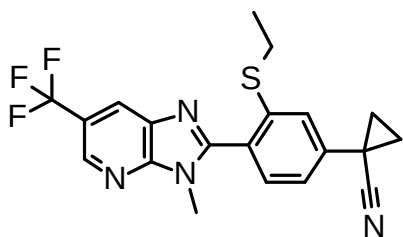
A una solución de 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoato de metilo (198 mg, 0.758 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (9 ml) y agua (3 ml) a 0-5 °C,

-131-

se añadió hidróxido de litio (1.5 equiv., 1.137 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la solución se concentró, se diluyó el residuo con éter *t*-butil-metílico (10 ml) y se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (10 ml). Se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con éter *t*-butil-metílico, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo ácido 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoico en forma de un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (método 5): 246 (M-H)⁻, tiempo de retención 0.83 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.03 (c, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H).

Etapa 5. Preparación de 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo



Se disolvió ácido 4-(1-cianociclopropil)-2-etilsulfanil-benzoico (1.7 g, 6.9 mmol) en nitrobenzono (14 ml) y N2-metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina (documento WO 2017/043342) (1.6 g, 1.2 equiv.), seguido de la adición lenta de cloruro de fosforilo (1.6 ml, 17 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la solución resultante a 120 °C durante 7 horas y se controló mediante TLC

(cromatografía de capa fina, *Thin Layer Chromatography*) y LCMS. Se inactivó la masa de reacción con una solución de hidróxido de sodio al 30 % y se añadió agua (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml).

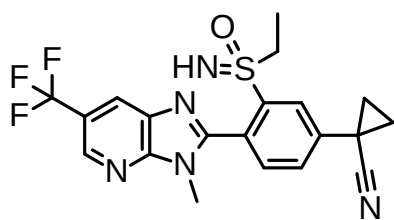
- 5 Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía, produciendo 1-[3-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo.

10 LCMS (método 2): 403 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.18 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.26 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.44 - 1.61 (m, 2 H) 1.80 - 1.92 (m, 2 H) 2.91 (c, J=7.42 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 7.16 (dd, J=8.01, 1.77 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H).

15 Etapa 6: Preparación de 1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo (Ejemplo P15, Tabla P)

20



(Ejemplo P15, Tabla P)

25 El producto deseado se preparó usando el procedimiento convencional descrito en el ejemplo H1, etapa 7.

LCMS (método 1): 434 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.88 min.

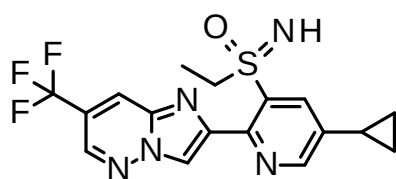
¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.28 (t, J=7.34 Hz, 4 H) 1.63 - 1.68 (m, 2 H) 1.96 - 2.01 (m, 2 H) 3.41 - 3.62 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 7.56 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.89 (dd,

30

-133-

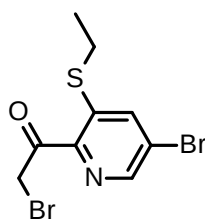
J=7.89, 2.02 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=0.73 Hz, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H).

Ejemplo H6: Síntesis de [5-ciclopropil-2-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano (Ejemplo P16, Tabla P).



(Ejemplo P16, Tabla P).

Etapa 1. Preparación de 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona



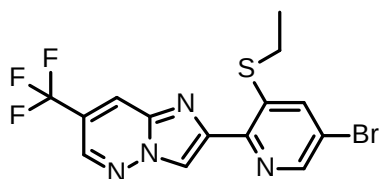
Se suspendió una muestra de 1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona (preparación descrita en el documento WO 2016/071214 (1 g, 3.8439 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y cloroformo (3 ml). Se añadió dibromocobre (1.7171 g, 7.6879 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 22 horas, tras lo que la LCMS mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y con diclorometano. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona.

LCMS (método 1): tiempo de retención 1.10 min; 339/341 (M+H)⁺.

-134-

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.28 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H) 3.06 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H) 4.93 (s, 2 H) 8.11 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.58 - 8.60 (m, 1 H).

5 Etapla 2: Preparación de 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

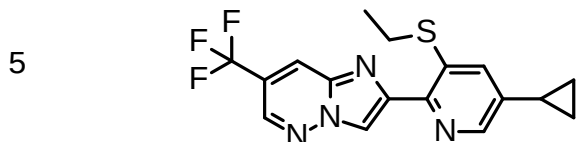


10 En un matraz de tres bocas dotado de condensador de reflujo, se suspendieron 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona (0.50 g, 1.5 mmol) y 5-(trifluorometil)piridazin-3-amina (CAS [1211591-88-6]) (0.27 g, 1.5 mmol) en acetonitrilo (11 ml) y se añadió
15 óxido de magnesio (0.12 g, 2.9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se disolvió el sólido resultante en acetato de etilo y se lavó una vez con solución saturada de NaHCO_3 . Se secó
20 la fase orgánica previamente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina.

25 LCMS (método 1): tiempo de retención 1.15 min; 403/405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 1.44 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H) 3.04 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 8.33 - 8.39 (m, 1 H) 8.57 (dd, $J=3.85, 2.02$ Hz, 2 H) 8.81 - 8.86
30 (m, 1 H).

Etapa 3: Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina



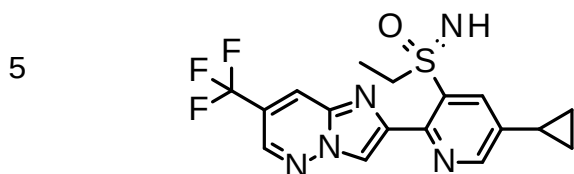
En un matraz de 3 bocas de 100 ml, se introdujeron tolueno (14 ml) y agua (0.69 ml) y se lavó abundantemente con argón durante 5 min. En atmósfera de argón, se añadieron 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (0.30 g, 0.74 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.087 g, 0.97 mmol), fosfato tripotásico (0.58 g, 2.6 mmol), triclohexilfosfano (0.022 g, 0.074 mmol) y acetato de paladio (II) (0.0084 g, 0.050 eq, 0.037 mmol). Se calentó la mezcla de reacción marrón hasta 110 °C y se agitó una noche. Luego, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, y se añadieron agua y acetato de etilo. Se filtró la mezcla resultante sobre celite y se lavó la torta de celite con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina.

LCMS (método 1): tiempo de retención 1.08 min; 365 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 0.81 - 0.86 (m, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 2 H) 1.39 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 1 H) 3.00 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.39 (m, 1 H) 8.33 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.83 - 8.86 (m, 1 H).

-136-

Etapa 4: Preparación de [5-ciclopropil-2-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano ((Ejemplo P16, Tabla P).)



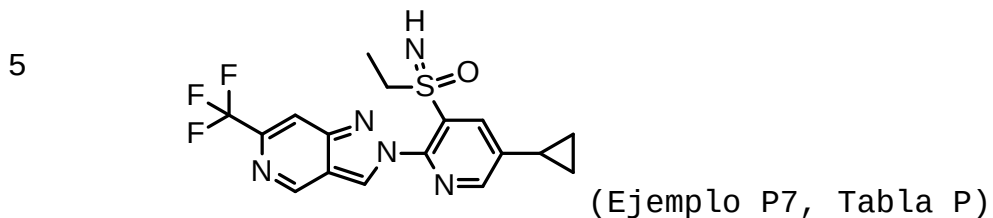
(Ejemplo P16, Tabla P).

Se suspendió 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina
10 (0.07 g, 0.1921 mmol) en metanol (0.5763 ml), y se añadieron $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.1894 g, 0.5763 mmol) y carbamato de amonio (0.03826 g, 0.4802 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente y, tras 45 min, se inactivó con agua helada y tiosulfato de sodio. Se extrajo
15 la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo [5-ciclopropil-2-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano.
20

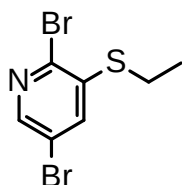
LCMS (método 1): tiempo de retención 0.87 min; 396 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 0.89 - 0.95 (m, 2
25 H) 1.18 - 1.25 (m, 2 H) 1.36 (t, J=7.52 Hz, 3 H) 2.08 (tt, J=8.44, 5.14 Hz, 1 H) 3.21 - 3.37 (s a, 1 H) 3.71 - 3.98 (m, 2 H) 8.19 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.26 - 8.29 (m, 1 H) 8.58 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.64 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.71 - 8.74 (m, 1 H).
30

Ejemplo H7: Síntesis de [5-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano (Ejemplo P7, Tabla P)



10 Etapa 1: Preparación de 2,5-dibromo-3-etilsulfanil-piridina



15 Se calentó una solución de disulfuro de dietilo (7.76 g, 63.5 mmol, 2.00 equiv.) y nitrito de *terc*-butilo (4.91 g, 47.6 mmol, 1.50 equiv.) en DCE (60 ml) y DCM (40 ml) hasta 40 °C. A esta mezcla, se añadió lentamente una solución de 2,5-dibromopiridin-3-amina (8.00 g, 31.7 mmol, 1.00 equiv.) en dicloroetano (200 ml) lentamente

20 durante 90 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a 40 °C. Una vez completada la reacción, se enfrió la masa de reacción, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Se separó la fase orgánica, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto

25 bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 5-15 %/ciclohexano), produciendo 2,5-dibromo-3-etilsulfanil-piridina.

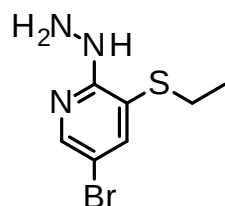
30 LCMS (método 4): 296 (M+H)⁺, tiempo de retención 1.16 min.

-138-

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 1.32 (t, 3 H), 2.98 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H).

Etapa 2: Preparación de (5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazina

5



10

A una solución de 2,5-dibromo-3-etilsulfanil-piridina (1 g, 3.3669 mmol) en 1,4-dioxano (10.34 g), se añadió hidrazina monohidratada (1.0113 g, 20.201 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 10 horas. Una vez completada la reacción, se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las

15

fases orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo (5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazina.

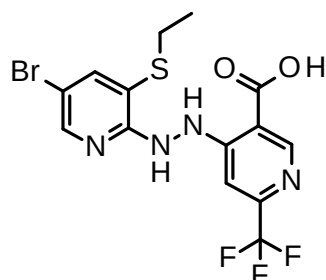
LCMS: 250 (M+H)⁺, tiempo de retención 0.6 min.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 (t, 3 H) 2.81 (c, 2 H) 3.10 (br 2 H) 6.67 (s a, 1H) 7.65 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H).

Etapa 3: Preparación de ácido 4-[2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazino]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico

25



30

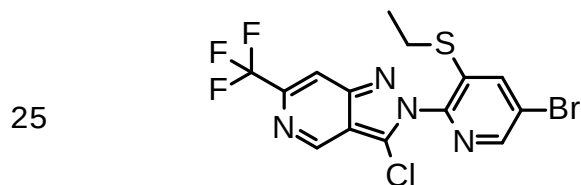
-139-

Se mezclaron ácido 4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (CAS [1060810-66-3]) (20 g, 88.672 mmol), (5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazina (33.005 g, 133.01 mmol) y pentan-1-ol (120 ml), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 15 horas. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla al vacío para eliminar todo el pentanol. Se evaporó el residuo obtenido junto con el tolueno. Se diluyó el producto bruto con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se trituro el sólido obtenido con ciclohexano, produciendo ácido 4-[2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazino]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico.

LCMS (método 5): tiempo de retención 1.50 min, 439 (M+2)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26 (t, 3 H) 3.05 (c, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 13.38 - 14.36 (m, 1 H).

Etap 4: Preparación de 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-cloro-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina



Se disolvió ácido 4-[2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)hidrazino]-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (22.87 mmol, 10 g) en oxicloruro de fósforo (100 ml), y se calentó la mezcla resultante a 110 °C. Se calentó la solución transparente obtenida a 110 °C a reflujo durante

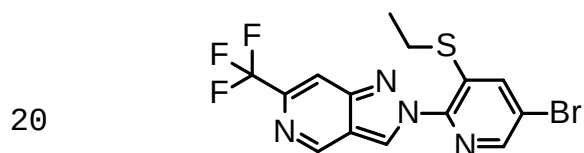
-140-

50 min. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla (se separó el oxiclورو de fósforo por destilación a presión reducida), y la reacción se diluyó con diclorometano (110 ml) y se vertió en agua helada (200 ml).
5 Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-cloro-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina.
10

LCMS: 437 (M+H)⁺, tiempo de retención 1.21 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.34 (m, 3 H) 2.85 (m, 2 H) 7.92 (s, 2 H) 8.02 (m, 1 H) 8.60 (m, 1 H) 9.32 (m, 1 H).
15

Etapas 5: Preparación de 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-cloro-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina



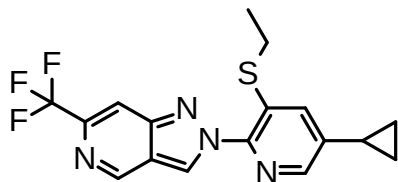
Se disolvió 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-cloro-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina (0.2 mmol, 0.1 g) en ácido acético (2 ml), y se añadió lentamente cinc (0.5 mmol, 0.03 g) a la mezcla. Se agitó la masa de reacción a 55 °C durante 40 min. La reacción se controló mediante LCMS y TLC. Una vez completada, se vertió la mezcla de reacción en agua (30 ml) y se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (20 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se
25
30

sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, produciendo 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c] piridina.

H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) d ppm 1.29 (m, 4 H) 2.95 (m, 2 H) 7.85 (m, 1 H) 8.35 (m, 1 H) 8.38 (d, 1 H) 8.95 (m, 1 H) 9.44 (m, 1 H).

LCMS: tiempo de retención 1.6 min, 403 (M+H)⁺.

Etapa 6: Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina



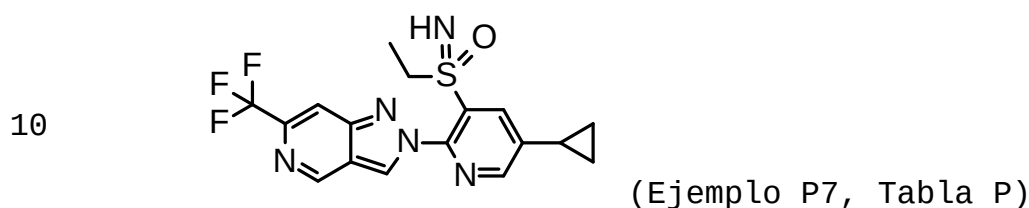
En un vial de microondas, se añadieron 2-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina (0.1 g, 0.2 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.03 g, 0.3 mmol), fosfato tripotásico (0.2 g, 0.9 mmol), triciclohexilfosfano (0.007 g, 0.02 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (1 ml). Se purgó la masa de reacción con nitrógeno durante 30 min. Luego, se añadió a esto acetato de paladio (II) (0.003 g, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C en microondas durante 4 horas. Luego, a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto se aisló mediante cromatografía sobre gel de sílice, produciendo 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridina.

-142-

LCMS: 365 (M+H)⁺, tiempo de retención 1.12 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.86 (m, 2 H)
1.13 (br, 2 H) 1.23 (m, 4 H) 2.90 (c, 2 H) 7.47 (d, 1 H)
8.13 (m, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 9.40 (m, 1 H).

5 Etapla 7: Síntesis de [5-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ⁶-sulfano Ejemplo P7, Tabla P)

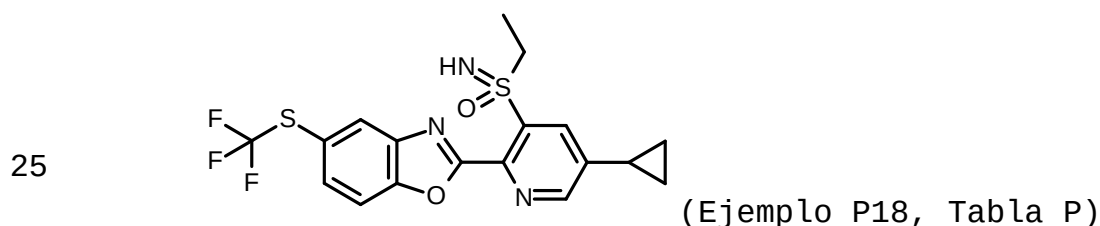


El producto deseado se preparó usando el método convencional descrito en el ejemplo H1, Etapa 7.

15 LCMS (método 5): tiempo de retención 0.94 min, 396 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.25 (m, 4 H)
1.44 (m, 3 H) 2.16 (m, 1 H) 3.87 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.29 (d, 1 H)
8.56 (d, 1 H) 8.87 (d, 1 H) 9.40 (s, 1 H).

20 Ejemplo H8: Síntesis de [5-ciclopropil-2-[5-(trifluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ⁶-sulfano (Ejemplo P18, Tabla P)



El producto deseado se preparó usando el método convencional descrito en el Ejemplo H1, Etapa 7 partiendo de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-5-(trifluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol (conocido por el documento W019/009307).

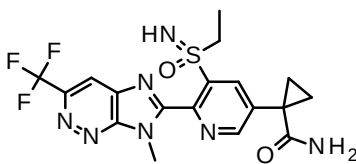
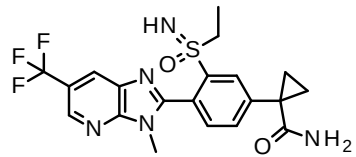
30

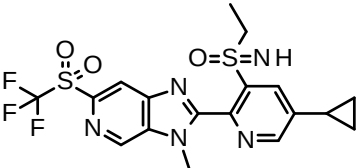
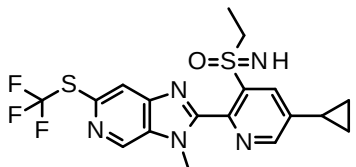
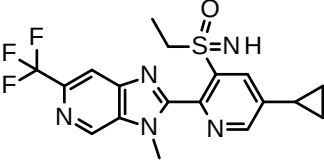
-143-

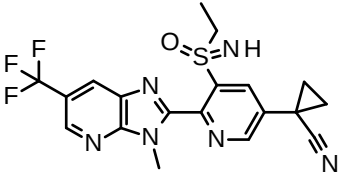
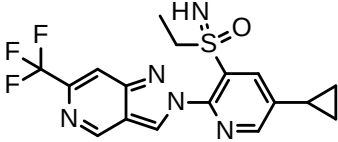
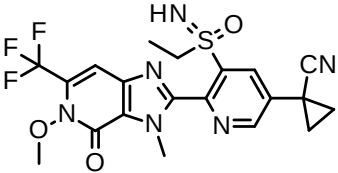
LCMS (método 5): 428 (M+H)⁺, tiempo de retención: 1.03 min.

Se pueden preparar compuestos adicionales de la invención de forma análoga al método descrito

5 anteriormente. Los compuestos preparados para ilustrar más la invención se enumeran en la Tabla P.

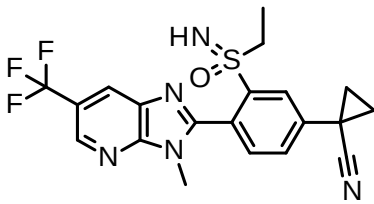
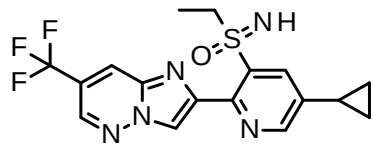
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
P1	1-[5-(etilsulfonimido)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarboxamida		0.87	454	5	253 - 255
P2	1-[3-(etilsulfonimido)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarboxamida		0.88	452	5	235 - 237

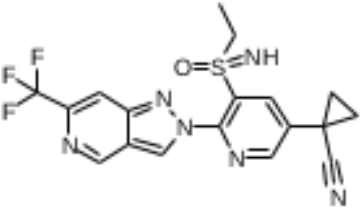
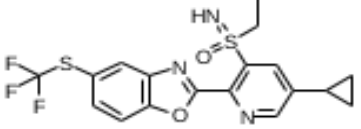
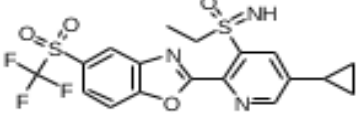
Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5						
10	P3 [5-ciclopropil-2-[3-metil-6-(trifluorometilsulfonil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano		0.91	474	1	-
15	P4 [5-ciclopropil-2-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano		0.90	442	1	-
20						
25	P5 [5-ciclopropil-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano		0.85	411	1	-
30						

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5						
10	P6 1-[5-(etilsulfonimido)-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo		0.87	435	1	-
15						
20	P7 [5-ciclopropil-2-[6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ ⁶ -sulfano		0.94	396	5	75 - 77
25						
30	P8 1-[5-(etilsulfonimido)-6-[5-metoxi-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-		0.85	481	5	163 - 165

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5	piridil]ciclopropanocarbonitrilo					
10 P9	1-[3-(etilsulfonimidil)-4-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo		0.86	466	1	191 - 193
20 P10	1-[5-(etilsulfonimidil)-6-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazin-6-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo		0.82	436	5	182 - 184
30 P11	[5-ciclopropil-2-[7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-		0.84	411	1	-

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5	c]piridazin-6-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano					
10	[5-ciclopropil-2-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo- λ^6 -sulfano		0.89	410	1	-
15						
20	1-[3-(etilsulfonimidoil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo		0.83	434	1	-
25						
30	1-[6-[5-etil-3-metil-4-oxo-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-		0.92	479	5	176 - 178

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5	c]piridin-2-il]-5-(etilsulfonimidil)-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo					
10						
15	P15 1-[3-(etilsulfonimidil)-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarbonitrilo		0.88	434	1	117 - 117
20						
25	P16 [5-ciclopropil-2-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ ⁶ -sulfano		0.87	396	1	119 - 121

Entrada	Nombre IUPAC	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (medido)	Método	PF °C
5						
10	P17 1-[5-(etilsulfonimidil)-6-[6-(trifluorometil)pirazolo[4,3-c]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo		0.91	421	5	170 - 172
15	P18 [5-ciclopropil-2-[5-(trifluorometilsulfanil)-1,3-benzoxazol-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ ⁶ -sulfano		1.03	428	5	224 - 226
20						
25	P19 [5-ciclopropil-2-[5-(trifluorometilsulfonil)-1,3-benzoxazol-2-il]-3-piridil]-etil-imino-oxo-λ ⁶ -sulfano		1.10	460	5	-
30						

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

5 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

10 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

15 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

20 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"

25 significa "un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos en las Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 y la Tabla P de la presente invención"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias que

30 consiste en aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX,

un acaricida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre según la IUPAC) (910) + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-*N*-metil-*N*-1-naftilacetamida (nombre según la IUPAC) (1295) + TX, sulfona 4-clorofenil fenólica (nombre según la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amiditi3n (870) + TX, amidoflumet [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amit3n (875) + TX, hidrogenooxalato de amit3n (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, 3xido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (c3digo de compuesto) + TX, AZ 60541 (c3digo de compuesto) + TX, azinf3s-etilo (44) + TX, azinf3s-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre seg3n la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxaf3s (nombre alternativo) [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre seg3n la IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacrilo (907) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromof3s (920) + TX, bromof3s-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofezina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, polisulfuro de calcio (nombre seg3n la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenoti3n (947) + TX, CGA 50'439 (c3digo de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX,

- clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfensón (970) + TX, clorfensulfuro (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobencilato (975) + TX,
- 5 cloromebuform (977) + TX, clorometiurón (978) + TX, cloropropilato (983) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, clofentezina (158) + TX,
- 10 closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (n.º de Reg. CAS: 400882-07-7) + TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX,
- 15 cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-
- 20 metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfón (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dimpropiridaz + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243)
- 25 + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (nombre alternativo) (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinoción
- 30 (1090) + TX, dinopentón (1092) + TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxatión (1102) + TX,

difenilsulfona (nombre según la IUPAC) (1103) + TX,
disulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, disulfotón
(278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapina (1113) + TX,
doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, endosulfano
5 (294) + TX, endotión (1121) + TX, EPN (297) + TX,
eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etiión
(309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) +
TX, etrimfós (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX,
fenazaquina (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX,
10 fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX,
fenpirad (nombre alternativo) + TX, fenpiroximato (345) +
TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX,
fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX,
fluacripirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX,
15 flubencimina (1167) + TX, flucicloxurón (366) + TX,
flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX,
flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX,
fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC
1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato
20 (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX,
formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-
HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424)
+ TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de
hexadecilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts)
25 (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre
según la IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (nombre
alternativo) (473) + TX, O-
(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre
según la IUPAC) (473) + TX, ivermectina (nombre
30 alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX,
jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano

(430) + TX, lufenurón (490) + TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolano (1261) + TX, mesulfeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomilo (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nikkomicinas (nombre alternativo) [CCN] + TX, nitrilacarb (1313) + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de cinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paratión (615) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosfamidón (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, polinactinas (nombre alternativo) (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofós (662) + TX, promacilo (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidatión (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX,

piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX,
piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX,
pirimitato (1370) + TX, quinalfós (711) + TX,
quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo)
5 (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1383) + TX,
rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós
(nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre
alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) +
TX, sofamida (1402) + TX, espiroclorfenol (738) + TX,
10 espiromesifeno (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo)
(1404) + TX, sulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX,
sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre
(754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX,
tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX,
15 TEPP (1417) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX,
tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX,
tetranactina (nombre alternativo) (653) + TX, tetrasul
(1425) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX,
tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón
20 (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina
(nombre alternativo) [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX,
triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón
(nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX,
trifenofós (1455) + TX, trinactina (nombre alternativo)
25 (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e
YI-5302 (código de compuesto) + TX,

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
30 (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,

5 un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, cruformato (1011) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,

15 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,

20 un bactericida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxil-1H-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, 25 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, octilina (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX,
- 5 hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- un agente biológico seleccionado del grupo de
- 10 sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (nombre alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre alternativo) (13) + TX, *Amblyseius* spp. (nombre alternativo) (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (nombre alternativo) (28) + TX, *Anagrus atomus* (nombre
- 15 alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX, *Aphidius colemani* (nombre alternativo) (34) + TX, *Afidioletes afidimyza* (nombre alternativo) (35) + TX, *Autographa californica* NPV (nombre alternativo) (38) + TX, *Bacillus firmus* (nombre
- 20 alternativo) (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nombre científico) (51) +
- 25 TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (nombre alternativo) (53) + TX,
- 30 *Beauveria brongniartii* (nombre alternativo) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (nombre alternativo) (151) + TX,

- Cryptolaemus montrouzieri* (nombre alternativo) (178) + TX,
Cydia pomonella GV (nombre alternativo) (191) + TX,
Dacnusa sibirica (nombre alternativo) (212) + TX,
Diglyphus isaea (nombre alternativo) (254) + TX, *Encarsia*
5 *formosa* (nombre científico) (293) + TX, *Eretmocerus*
eremicus (nombre alternativo) (300) + TX, *Helicoverpa zea*
NPV (nombre alternativo) (431) + TX, *Heterorhabditis*
bacteriophora y *H. megidis* (nombre alternativo) (433) + TX,
Hippodamia convergens (nombre alternativo) (442) + TX,
10 *Leptomastix dactylopii* (nombre alternativo) (488) + TX,
Macrolophus caliginosus (nombre alternativo) (491) + TX,
Mamestra brassicae NPV (nombre alternativo) (494) + TX,
Metaphycus helvolus (nombre alternativo) (522) + TX,
Metarhizium anisopliae var. *acridum* (nombre científico)
15 (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae*
(nombre científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y
N. lecontei NPV (nombre alternativo) (575) + TX, *Orius*
spp. (nombre alternativo) (596) + TX, *Paecilomyces*
fumosoroseus (nombre alternativo) (613) + TX,
20 *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,
25 *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,
30 *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

5 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,

10 dimatif (nombre alternativo) [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón (nombre alternativo) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa (nombre alternativo) [CCN] + TX, 15 tiotepa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tretamina (nombre alternativo) [CCN] y uredepa (nombre alternativo) [CCN] + TX,

una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo

20 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*)- 25 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- 30 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-
5 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
10 (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre
alternativo) [CCN] + TX, codlelure (nombre alternativo)
[CCN] + TX, codlemona (nombre alternativo) (167) + TX,
cuelure (nombre alternativo) (179) + TX, disarlure (277)
+ TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC)
15 (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la
IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-
ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalure
(nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de
etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol (nombre
20 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
25 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,
30 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,
5 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
10 (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]
15 + TX,

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
20 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,
25 metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] +
TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,

un insecticida seleccionado del grupo de sustancias
que consiste en 1-dicloro-1-nitroetano (nombre según la
IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-
30 bis(4-etilfenil)etano (nombre según la IUPAC) (1056) + TX,
1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical

Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre según la IUPAC) (1451) + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfiniletilo (nombre según la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxietoxi)etilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol (nombre según la IUPAC) (986) + TX, fosfato dietílico de 2-clorovinilo (nombre según la IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre según la IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre según la IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre según la IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre según la IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre según la IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre según la IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre según la IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprid (4) + TX, acetión (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrilo (nombre según la IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX,

aletrina (17) + TX, alosamidina (nombre alternativo)
[CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina
(202) + TX, alfa-ecdisona (nombre alternativo) [CCN] +
TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, amiditi3n (870) +
5 TX, amidotioato (872) + TX, aminocarb (873) + TX,
amit3n (875) + TX, hidrogenooxalato de amit3n (875) + TX,
amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidati3n
(883) + TX, AVI 382 (c3digo de compuesto) + TX, AZ
60541 (c3digo de compuesto) + TX, azadiractina (nombre
10 alternativo) (41) + TX, azametif3s (42) + TX, azinf3s-
etilo (44) + TX, azinf3s-metilo (45) + TX, azotoato
(889) + TX, endotoxinas delta de *Bacillus thuringiensis*
(nombre alternativo) (52) + TX, hexafluorosilicato de
bario (nombre alternativo) [CCN] + TX, polisulfuro de
15 bario (nombre seg3n la IUPAC/Chemical Abstracts) (892) +
TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (c3digo de
desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (c3digo de
desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX,
benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-
20 ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX,
bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, is3mero S-
ciclopenten3lico de la bioaletrina (nombre alternativo)
(79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina
(908) + TX, biorresmetrina (80) + TX, 3ter bis(2-
25 cloroet3lico) (nombre seg3n la IUPAC) (909) + TX,
bistriflur3n (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato
(nombre alternativo) + TX, bromfenvinf3s (914) + TX,
bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT (nombre alternativo)
[CCN] + TX, bromof3s (920) + TX, bromof3s-etilo (921) +
30 TX, bufencarb (924) + TX, buprofezina (99) + TX,
butacarb (926) + TX, butatiodf3s (927) + TX,

butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX,
butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre
alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, arseniato de
calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX,
5 polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX,
camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo
(115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de
carbono (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) +
TX, tetracloruro de carbono (nombre según la IUPAC) (946)
10 + TX, carbofenotión (947) + TX, carbosulfán (119) + TX,
cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX,
cevadina (nombre alternativo) (725) + TX, clorbicicleno
(960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX,
clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform
15 (964) + TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130)
+ TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorfluazurón (132) +
TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX,
cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX,
clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX,
20 clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX,
cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX,
cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-
resmetrina (nombre alternativo) + TX, cismetrina (80) +
TX, clocitrina (nombre alternativo) + TX, cloetocarb
25 (999) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX,
clotianidina (165) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] +
TX, arseniato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre
[CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) +
TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX,
30 crotoxifós (1010) + TX, cruformato (1011) + TX, criolito
(nombre alternativo) (177) + TX, CS 708 (código de

desarrollo) (1012) + TX, cianofenfós (1019) + TX,
cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina
[CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193)
+ TX, cihalotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX,
5 cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato
(nombre alternativo) [CCN] + TX, *d*-limoneno (nombre
alternativo) [CCN] + TX, *d*-tetrametrina (nombre
alternativo) (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet
(216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofurano (1034) + TX,
10 deltametrina (223) + TX, demefión (1037) + TX,
demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón
(1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O
(1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S
(1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-
15 metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX,
dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona
(227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentión (1051) +
TX, diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo)
+ TX, dicresilo (nombre alternativo) [CCN] + TX,
20 dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX,
dieldrina (1070) + TX, fosfato dietílico de 5-
metilpirazol-3-ilo (nombre según la IUPAC) (1076) + TX,
diflubenzurón (250) + TX, dilor (nombre alternativo)
[CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) +
25 TX, dimetán (1085) + TX, dimetoato (262) + TX,
dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfós (265) + TX,
dimetilán (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-
diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam
(1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) +
30 TX, diofenolán (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX,
dioxacarb (1101) + TX, dioxatión (1102) + TX,

disulfotón (278) + TX, diticrofós (1108) + TX, DNOG (282) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona (nombre alternativo) [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX,

5 emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empenrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

10 esfenvalerato (302) + TX, etafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etiión (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formiato de etilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (nombre alternativo) (1056) +

15 TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) +

20 TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotión (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) +

25 TX, fentiión (346) + TX, fentiión-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (N.º de Reg. CAS.: 272451-65-7) + TX, flucofurón (1168) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX,

30 fluenetilo (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX,

flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC
1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) +
TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato
(405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193)
5 + TX, fosmetilán (1194) + TX, fospirato (1195) + TX,
fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX,
furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-
cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina
(422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81
10 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX,
halofenozida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) +
TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX,
heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHDN
(864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianuro de
15 hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb
(1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotrina (460)
+ TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre según
la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231)
+ TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofós (nombre
20 alternativo) (473) + TX, isodrina (1235) + TX,
isofenfós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocab
(472) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de
isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX,
isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX,
25 isoxatión (480) + TX, ivermectina (nombre alternativo)
[CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696)
+ TX, jodfenfós (1248) + TX, hormona juvenil I (nombre
alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil II (nombre
alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil III (nombre
30 alternativo) [CCN] + TX, keleván (1249) + TX, kinopreno
(484) + TX, lambda-cihalotrina (198) + TX, arseniato de

plomo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofós (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirimfós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidación (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre según la IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarfón (1258) + TX, menazón (1260) + TX, mefosfolano (1261) + TX, cloruro mercurioso (513) + TX, mesulfenfós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanosulfonilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidación (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomilo (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metotrina (nombre alternativo) (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifenoazida (535) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, metilcloroformo (nombre alternativo) [CCN] + TX, cloruro de metileno [CCN] + TX, metoflutrina [CCN] + TX, metolcarb (550) + TX, metoxadiazona (1288) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naftalofós (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, naftaleno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1303) + TX, NC-170 (código de desarrollo) (1306) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, nicotina (578) + TX,

sulfato de nicotina (578) + TX, nifluridida (1309) + TX,
nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + TX,
nitrilacarb (1313) + TX, complejo de nitrilacarb y
cloruro de cinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de
5 compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX,
nornicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón
(585) + TX, noviflumurón (586) + TX, etilfosfonotioato
de *O*-5-dicloro-4-yodofenilo y *O*-etilo (nombre según la
IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietilo y *O*-4-
10 metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ilo (nombre según la IUPAC) (1074)
+ TX, fosforotioato de *O,O*-dietilo y *O*-6-metil-2-
propilpirimidin-4-ilo (nombre según la IUPAC) (1075) + TX,
ditiopirofosfato de *O,O,O',O'*-tetrapropilo (nombre según la
IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre según la IUPAC)
15 (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX,
oxidemetón-metilo (609) + TX, oxideprofós (1324) + TX,
oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-
diclorobenceno [CCN] + TX, paratión (615) + TX,
paratión-metilo (616) + TX, penflurón (nombre
20 alternativo) [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX,
laurato de pentaclorofenilo (nombre según la IUPAC) (623) +
TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (nombre
alternativo) (628) + TX, PH 60-38 (código de desarrollo)
(1328) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fenotrina (630) +
25 TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona
(637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX,
fosniclor (1339) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfina
(nombre según la IUPAC) (640) + TX, foxim (642) + TX,
foxim-metilo (1340) + TX, pirimetafós (1344) + TX,
30 pirimicarb (651) + TX, pirimifós-etilo (1345) + TX,
pirimifós-metilo (652) + TX, isómeros de

policlorodidiciclopentadieno (nombre según la IUPAC) (1346) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, tiocianato de potasio [CCN] + TX, praletrina (655) + TX, precoceno I (nombre alternativo) [CCN] + TX, precoceno II (nombre alternativo) [CCN] + TX, precoceno III (nombre alternativo) [CCN] + TX, primidofós (1349) + TX, profenofós (662) + TX, proflutrina [CCN] + TX, promacilo (1354) + TX, promecarb (1355) + TX, propafós (1356) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protiofós (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbuto [CCN] + TX, pimetrozina (688) + TX, piraclofós (689) + TX, pirazofós (693) + TX, piresmetrina (1367) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridalilo (700) + TX, piridafentió (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, cuasia (nombre alternativo) [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinotión (1380) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, rafoxanida (nombre alternativo) [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desarrollo) (723) + TX, RU 25475 (código de desarrollo) (1386) + TX, riania (nombre alternativo) (1387) + TX, rianodina (nombre tradicional) (1387) + TX, sabadilla (nombre alternativo) (725) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, SI-0205 (código de compuesto) + TX, SI-0404 (código

de compuesto) + TX, SI-0405 (código de compuesto) + TX, silafluofeno (728) + TX, SN 72129 (código de desarrollo) (1397) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoruro de sodio (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1399) + TX, hexafluorosilicato de sodio (1400) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, seleniato de sodio (nombre según la IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sodio [CCN] + TX, sofamida (1402) + TX, espinosad (737) + TX, espiromesifeno (739) + TX, espirotetramat (CCN) + TX, sulcofurón (746) + TX, sulcofurón-sodio (746) + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfurilo (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, aceites de alquitrán (nombre alternativo) (758) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tazimcarb (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozida (762) + TX, tebufenpirad (763) + TX, tebupirimfós (764) + TX, teflubenzurón (768) + TX, teflutrina (769) + TX, temefós (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teraletrina (1418) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, theta-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tiametoxam (792) + TX, ticrofós (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, hidrogenooxalato de tiociclam (798) + TX, tiodicarb (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tionazina (1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultap-sodio (803) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX,

triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, triclormetafós-3 (nombre alternativo) [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, 5 triflumurón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridina (nombre alternativo) (725) + TX, veratrina (nombre alternativo) (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) 10 + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina (nombre alternativo) + TX, fosfuro de cinc (640) + TX, zolaprofós (1469) y ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19] + TX, clorantraniliprol [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, 15 ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, 20 triflumezopirim (descrito en el documento WO 2012/092115) + TX, fluxametamida (WO 2007/026965) + TX, épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, fluazaindolizina [1254304-22-7] + TX, cloropraletina [399572-87-3] + TX, fluxametamida [928783-25 29-3] + TX, cihalodiamida [1262605-53-7] + TX, tioxazafeno [330459-31-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, ciclaniliprol [1031756-98-5] + TX, tetraniliprol [1229654-66-3] + TX, guadipir (descrito en el documento W02010/060231) + TX, cicloxaprid (descrito en el documento W0 2005/077934) + TX, espiropidiona + TX, 30 afidopiropeno + TX, flupirimin + TX, momfluorotrina + TX,

kappa-bifentrina + TX, kappa-teflutrina + TX,
Dicloromezotiaz + TX, tetracloraniliprol + TX,
benzpirimoxan + TX;

un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias
5 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
10 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
15 (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
20 consiste en AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-
dibromo-3-cloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical
Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la
IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano
con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX,
25 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-
diclorotetrahidrotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical
Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina
(nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-
1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC)
30 (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (nombre
alternativo) (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol

[CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citocininas (nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, kinetina (nombre alternativo) (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX,

fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (nombre alternativo) (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX, fluopiram + TX, un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX, un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias 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 (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (nombre alternativo) (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) +

-176-

TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX,
ergocalciferol (301) + TX, flocoumafenol (357) + TX,
fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX,
clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430)
5 + 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
10 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,
15 sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de
cinc (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-
20 (1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre
según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol
(nombre alternativo) (324) + TX, MB-599 (código de
desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo)
(296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal
25 (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421
(código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX,
sesasmolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,

un repelente de animales seleccionado del grupo de
sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX,
30 cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX,
oxicloruro 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,
- 5 naftenato de cinc [CCN] y ziram (856) + TX,
- un virucida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- un protector de lesiones seleccionado del grupo de
- 10 sustancias que consiste en óxido de mercurio (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,
- y compuestos biológicamente activos, seleccionados del grupo de sustancias que consiste en azacónazol (60207-31-0) + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol
- 15 [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] +
- 20 TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazolato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protioconazol
- 25 [178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefón [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] +
- 30 TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX,

fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX,
bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] +
TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] +
TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf
5 [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX,
tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] +
TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo
[53112-28-0] + TX, fempiclonilo [74738-17-3] + TX,
fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4]
10 + TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-
19-1] + TX, R-metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace
[58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX,
benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] +
TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1]
15 + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-
86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona
[36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX,
procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8]
+ TX, boscalida [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-
20 4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo
[66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX,
oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3]
+ TX, tifulzamida [130000-40-7] + TX, guazatina
[108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base
25 libre) + TX, iminoctadina [13516-27-3] + TX,
azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-
52-4] + TX, enestroburina {*Proc. BCPC, Int. Congr.*,
Glasgow, 2003, **1**, 93} + TX, fluoxastrobina [361377-29-9]
+ TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX,
30 metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobina
[141517-21-7] + TX, orisastrobina [248593-16-0] + TX,

picoxistrobina [117428-22-5] + TX, piraclostrobina
[175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb
[8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram
[9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram
5 [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-
30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-
2] + TX, diclofluanid [1085-98-9] + TX, fluoroimida
[41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX,
tolilfluanid [731-27-1] + TX, caldo bordelés [8011-63-0]
10 + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, oxicloruro
de cobre [1332-40-7] + TX, sulfato de cobre [7758-98-7] +
TX, óxido de cobre [1317-39-1] + TX, mancobre [53988-
93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-6] + TX, dinocap
[131-72-6] + TX, nitrotal-isopropilo [10552-74-6] + TX,
15 edifenfós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] +
TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno [36519-
00-3] + TX, pirazofós [13457-18-6] + TX, tolclófós-
metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-
54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiavalicarb
20 [413615-35-7] + TX, blasticidina-S [2079-00-7] + TX,
quinometionato [2439-01-2] + TX, cloroneb [2675-77-6] +
TX, clorotalonilo [1897-45-6] + TX, ciflufenamida
[180409-60-3] + TX, cimoxanilo [57966-95-7] + TX,
diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX,
25 diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX,
dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5]
+ TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianón
[3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX,
etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] +
30 TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-
48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-

64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida
[239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX,
fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-
24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb
5 [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Ciazofamida) [120116-88-3] +
TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb
[66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX,
pencicurón [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX,
polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] +
10 TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazida
[189278-12-4] + TX, piroquilón [57369-32-1] + TX,
quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quintozeno [82-68-8] +
TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] +
TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-
15 78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina
[37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX,
mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-
1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometilen-
1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del
20 ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
(desvelada en el documento WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-
trifluorobifenil-2-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-
metil-1H-pirazol-4-carboxílico (descrita en el documento WO
2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-
25 [(ciclopropilcarbonil)oxi]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-
decahidro-6,12-dihidroxio-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-
piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metil-
ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX y 1,3,5-
trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-
30 [2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-
pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX, lancotriona

- [1486617-21-3] + TX, florpiauxifeno [943832-81-3] + TX, Ipfentrifluconazol [1417782-08-1] + TX, mefentrifluconazol [1417782-03-6] + TX, quinofumelina [861647-84-9] + TX, cloropraletrina [399572-87-3] + TX, cihalodiamida
- 5 [1262605-53-7] + TX, fluazaindolizina [1254304-22-7] + TX, fluxametamida [928783-29-3] + TX, épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, pidiflumetofeno [1228284-64-7] + TX, kappa-bifentrina [439680-76-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX,
- 10 dicloromezotiaz [1263629-39-5] + TX, dipimetitrona [16114-35-5] + TX, piraziflumid [942515-63-1] + TX y kappa-teflutrina [391634-71-2] + TX, fempicoxamid [517875-34-2] + TX; flufenpirrolidona + TX, benzpirimoxán [1449021-97-9] + TX; isocicloseram + TX, rescalure [64309-03-1] + TX;
- 15 aminopirifeno [1531626-08-0] + TX; y
agentes microbianos que incluyen: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cephalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus*
- 20 (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
- 25 (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 amiloliquefaciens* + TX,
- 30 *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

5 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

10 *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*

15 *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*

20 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*

25 *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-

30 CAF/3P®) + TX, cepa BD#32 de *Bacillus thuringiensis* + TX, cepa AQ52 de *Bacillus thuringiensis* + TX, *Bacillus*

- thuringiensis* var. *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, especies de bacterias (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, GHA de *Beauveria bassiana* (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, hongo del cardo canadiense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, cepa 0 de *Candida oleophila* + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenius* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, cepa PRAA4-1T de *Chromobacterium subtsugae* (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus*

humicola + TX, *Cryptococcus infirmominiatus* + TX,
Cryptococcus laurentii + TX, *Cryptophlebia leucotreta*
granulovirus (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX,
Cydia pomonella granulovirus (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella*
5 *granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/
Carpovirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) +
TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX,
Drechslera hawaiiensis + TX, *Enterobacter cloacae* + TX,
Enterobacteriaceae + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) +
10 TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX,
Epicoccum spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium*
acuminatum + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium*
oxysporum (Fusaclean® / Biofox C®) + TX, *Fusarium*
proliferatum + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces*
15 *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* +
20 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®) +
25 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*
30 *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
5 (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*
10 (PFR-97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces linacinus*
(Biostat WP®) + TX, cepa 251 de *Paecilomyces lilacinus*
(MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea*
agglomerans (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX,
Pasteuria spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX,
15 *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai*
(Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium*
brevicompactum + TX, *Penicillium frequentans* + TX,
Penicillium griseofulvum + TX, *Penicillium purpurogenum* +
TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX,
20 *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias
solubilizadoras de fosfato (Phosphomeal®) + TX,
Phytophthora cryptogea + TX, *Phytophthora palmivora*
(Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guilhermondii* +
TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX,
25 *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX,
Pseudomonas aureofasciens (Spot-Less Biofungicide®) + TX,
Pseudomonas cepacia + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®)
+ TX, *Pseudomonas corrugate* + TX, cepa A506 de *Pseudomonas*
fluorescens (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* +
30 TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX,
Pseudomonas syringae (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas*

- viridiflava* + TX, *Pseudomons 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*
- 5 *oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX, *Pythium periplocum* + TX, *Rhanelia aquatilis* + TX, *Rhanelia* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, cepa AQ719 de *Rhodococcus globerulus* + TX, *Rhodosporidium diobovatum* + TX, *Rhodosporidium toruloides* + TX,
- 10 *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX, *Rhodotorula rubra* + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX,
- 15 *Scytalidium uredinicola* + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Spodoptera exigua* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX, *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus (Littovir®) + TX,
- 20 *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galbus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus*
- 25 (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) +
- 30 TX, TH 382 de *Trichoderma hamatum* + TX, *Trichoderma harzianum rifai* (Mycostar®) + TX, T-22 de *Trichoderma*

- harzianum* (Trianum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Trianum-G®) + TX, T-39 de *Trichoderma harzianum* (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52
- 5 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (anteriormente *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, cepa ICC 080 de
- 10 *Trichoderma viride* (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, cepa 94670 de *Typhula phacorrhiza* + TX, cepa 94671 de *Typhula phacorrhiza* + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) +
- 15 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*
- 20 *marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poa* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*; y
- extractos de plantas que incluyen: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX,
- 25 AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, Botanical IGR (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extracto de *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX,
- 30 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

5 (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 soja (Ortho ecosense®) + TX, aceite de árbol de

10 té (Timorex Gold®) + TX, aceite de tomillo + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mezcla de extractos de romero, sésamo, hierbabuena, tomillo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extractos de clavo, romero y hierbabuena (EF 400®) + TX, mezcla de clavo, hierbabuena, aceite de ajo y

15 menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®); y

feromonas incluyendo: feromona de gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, feromona de la polilla de la manzana (Dispensador

20 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

25 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 +

30 TX, 11 tetradecatrienilo acetato + TX, (Z + TX, Z + TX, E)-7 + TX, 11 + TX, 13-Hexadecatrienal + TX, (E + TX, Z)-7 + TX,

acetato de 9-dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo; y

agentes macrobianos que incluyen: *Aphelinus*

- 5 *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 fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii® + TX, Swirskii-Mite®) + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagrus fusciventris* + TX, *Anagrus kamali* + TX, *Anagrus loeckii* + TX, *Anagrus pseudococci* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, 20 *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Ahipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Ahipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX, *Aphytis lingnanensis* + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphiline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline® + TX, Tripol®) + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, 30 *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris*

- + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phillocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX,
- 5 *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) +
- 10 TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus*
- 15 spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmoceris*
- 20 *californicus* + TX, *Eretmoceris eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmoceris hayati* + TX, *Eretmoceris mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX,
- 25 *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, *formononetina* (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®)
- 30 + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX,

Nemaseek® + TX, Terranem-Nam® + TX, Terranem® + TX,
 Larvanem® + TX, B-Green® + TX, NemAttack ® + TX, Nematop®)
 + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® +
 TX, Exhibitline hm® + TX, Larvanem-M®) + TX, *Hippodamia*
 5 *convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® +
 TX, Entomite-A®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX,
 Entomite-M®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoideus*
floccissimus + TX, *Lemophagus errabundus* + TX,
Leptomastidea abnormis + TX, *Leptomastix dactilopii*
 10 (*Leptopar*®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus*
lophanthae + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar*
 (NatuFly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus*
caliginosus (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®)
 + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX,
 15 *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,
 20 *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* +
 25 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*
 30 *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, *Semiellacher petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX,
- 5 *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,
- 10 *Scia-rid*® + TX, Entonem®) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX,
- 15 *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,
- 20 *Trichogramma ostriniae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*; y
- otros agentes biológicos que incluyen: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) +
- 25 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
- 30 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;
- o un agente o compuesto biológicamente activo seleccionado de: broflutrinato + TX, diflovidazina + TX, flometoquina + TX, fluhexafón + TX, virus de la granulosis de *Plutella xylostella* + TX, virus de la granulosis de *Cydia pomonella* + TX, Imiciafós + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis virescens* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis punctigera* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa zea* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera frugiperda* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Plutella xylostella* + TX, p-cimeno + TX, piflubumida + TX, pirafluprol + TX, QRD 420 + TX, QRD 452 + TX, QRD 460 + TX, mezclas de terpenoides + TX, Terpenoides + TX, tetraniliprol + TX, y α -terpineno + TX;
- o una sustancia activa a la que se hace referencia mediante un código + TX, tal como un código AE 1887196 (BSC-BX60309) + TX, código NNI-0745 GR + TX, código IKI-3106 + TX, código JT-L001 + TX, código ZNQ-08056 + TX, código IPPA152201 + TX, código HNPC-A9908 (CAS: [660411-21-2]) + TX, código HNPC-A2005 (CAS: [860028-12-2]) + TX, código JS118 + TX, código ZJ0967 + TX, código ZJ2242 + TX, código JS7119 (CAS: [929545-74-4]) + TX, código SN-1172 +

TX, código HNPC-A9835 + TX, código HNPC-A9955 + TX, código HNPC-A3061 + TX, código Chuanhua 89-1 + TX, código IPP-10 + TX, código ZJ3265 + TX, código JS9117 + TX, código ZJ3757 + TX, código ZJ4042 + TX, código ZJ4014 + TX, código ITM-121
5 + TX, código DPX-RAB55 (DKI-2301) + TX, código NA-89 + TX, código MIE-1209 + TX, código MCI-8007 + TX, código BCS-CL73507 + TX, código S-1871 + TX, código DPX-RDS63 + TX, código AKD-1193 + TX;

u otros compuestos o agentes biológicamente activos
10 seleccionados de: Quinofumelina + TX, mefentrifluconazol + TX, fenpicoxamid + TX, fluindapir + TX, inpirfluxam + TX o indiflumetpir + TX, isoflucipram + TX, pirapropoina + TX, florilpicoxamid + TX, metiltetraprol + TX, ipflufenoquina + TX, piridaclometilo + TX o clopiridiflu + TX,
15 tetraclorantraniliprol + TX, tetracloraniliprol + TX, Tetflupirolimet + TX, Triflufenpirrolidona + TX, ticlopirazoflor + TX, flupirimin + TX o pirifluramida + TX, benzpirimoxan + TX, beflubutamid-M + TX, Benzosufilo + TX u oxazosulfilo + TX, etpirafeno + TX, acinonapir + TX o
20 pirinonafeno + TX, oxotriona + TX, bixlozona + TX o clofendizona + TX o dicloroxizona + TX, ciclopiranilo + TX o pirazociclonilo + TX o ciclopirazonilo + TX, alfa-bromadiolona + TX, oxatiapiprolina + TX, fluopiram + TX, Penflufen+ TX, Fluoxopirosad+ TX, fluoxapiprolina + TX y
25 Flupiradifurona + TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, p. ej. [3878-19-1], se refieren al número de registro del Chemical Abstracts. Los otros componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. En los
30 casos en los que los principios activos están incluidos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World

Compendium, Decimotercera Edición; Editor: C. D. S. Tomlin; Consejo Británico de Protección de los Cultivos, se describen en este con el número de entrada facilitado entre paréntesis anteriormente en la presente para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de entrada (1). En los casos en los que "[CCN]" se añade antes en la presente al compuesto particular, el compuesto en cuestión está incluido en el "Compendium of Pesticide Common Names", al que se puede acceder en internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe bajo la dirección de internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

A la mayoría de los ingredientes activos arriba descritos se les alude anteriormente en la presente por un denominado "nombre común", usándose el "nombre común ISO" relevante u otro "nombre común" en casos individuales. Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación empleada en su lugar se indica entre paréntesis para el compuesto particular; en este caso, se emplea el nombre según la IUPAC, el nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre del compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se emplea ninguna de estas denominaciones ni ningún "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "N.º de Reg. CAS" significa el número de registro del Chemical Abstracts.

La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 y la Tabla P con principios activos

descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado de las Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 y la Tabla P y un principio activo como se ha descrito anteriormente, preferentemente en una proporción de mezcla de 100:1 a 1:6000, en especial, de 50:1 a 1:50, más en especial, en una relación de 20:1 a 1:20, incluso más en especial, de 10:1 a 1:10, muy en especial, de 5:1 a 1:5, dándose especial preferencia a una relación de 2:1 a 1:2, y siendo igualmente preferida una relación de 4:1 a 2:1, ante todo en una relación de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas proporciones de mezcla son en peso.

Las mezclas descritas anteriormente se pueden emplear en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla tal como se ha descrito anteriormente a las plagas o a su entorno, con la excepción de un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 y la tabla P y uno o más principios activos tal como se han descrito anteriormente se pueden aplicar, por ejemplo, en una única forma "ya mezclada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta por formulaciones separadas de los componentes que son principios activos individuales, tal como una "mezcla en tanque", y en un uso

combinado de los principios activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno después del otro en un período razonablemente corto, tal como unas cuantas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas Y-1 a Y-8, X-1 a X-8, U-1 a U-2 y V-1 a V-6 y la Tabla P y los principios activos tal 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 auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u otros principios activos para obtener efectos específicos, por ejemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de forma conocida en sí misma, en ausencia de agentes auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido, y en presencia de al menos un agente auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el agente auxiliar (agentes auxiliares). Estos procesos para preparar las composiciones y el uso de los compuestos I para preparar estas composiciones son también un objeto de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, tales como pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, tratamiento de
5 semillas, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente son otros objetos de la invención. Las tasas habituales de
10 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.

15 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 peligro de infestación de la plaga en cuestión. De manera
20 alternativa, el principio activo puede llegar a las plantas mediante el sistema radicular (acción sistémica), empapando el emplazamiento de las plantas con una composición líquida o incorporando el principio activo en forma sólida en el emplazamiento de las plantas, por ejemplo, en la tierra,
25 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.

Los compuestos de la invención y las composiciones de
30 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
5 de sembrarlas. De manera alternativa, el compuesto también puede aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), ya sea empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando
10 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
15 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
20 100 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
25 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
30 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 llevar a cabo 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

Ejemplo B1: Actividad contra *Bemisia tabaci* (mosca blanca del algodón)

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 concentradas de 10'000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con moscas blancas adultas. Las muestras se inspeccionaron para determinar la mortalidad 6 días después de la incubación.

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

P3, P4, P6, P8, P10, P13, P14, y P15.

5 Ejemplo B2: Actividad sobre *Diabrotica balteata*
(gusano de la raíz del maíz)

Se trataron brotes de maíz colocados sobre una capa de agar en placas de microvaloración de 24 pocillos pulverizándolos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6 a 10 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación.

15 El siguiente compuesto dio un efecto de al menos el 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P3, P4, P5, P7, P8, P10, P11, P12, P13, P14 y P16.

20 Ejemplo B3: Actividad sobre *Euschistus heros* (chinche hedionda neotropical)

Se pulverizaron soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm de DMSO sobre hojas de soja sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos. Después de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N2. Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación.

30 El siguiente compuesto dio un efecto de al menos el 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o

inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P3, P4, P8, P9, P10, P13, P14, y P15.

5 Ejemplo B4: Actividad sobre *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero):

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,
10 los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de la infestación.

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

P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, y P17.

20 Ejemplo B5: Actividad sobre *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero).

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 en DMSO de 10'000. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de colocar las
25 plántulas en las soluciones de prueba.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80 % de mortalidad con una tasa de prueba de 24 ppm:

30 P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, y P17.

Ejemplo B6: Actividad sobre *Plutella xylostella*

(Polilla del repollo)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO con una pipeta. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 10 a 15 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio un efecto de al menos el 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P3, P4, P5, P6, P7, P8, P11, P12, P14, y P15.

Ejemplo B7: Actividad sobre *Spodoptera littoralis*

(gusanos de las hojas de 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 anti-nutrición e inhibición del crecimiento es superior a la muestra no tratada.

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

P3, P4, P5, P7, P8, P11, P12, P14, P15, y P16.

5 Ejemplo B8: Actividad sobre *Nilaparvata lugens*
(fulgoromorfo marrón)

Se trataron plantas de arroz con las soluciones de prueba diluidas en una cámara de pulverización. Después del secado, las plantas se infestaron con ~20 ninfas N3. 7 días
10 después del tratamiento, las muestras se evaluaron en cuanto a mortalidad y la regulación del crecimiento.

P6, P10, P11, P12, P13, y P15

Ejemplo B9: Actividad sobre *Nilaparvata lugens*
(fulgoromorfo marrón)

15 Se trataron las plantas de arroz cultivadas en una solución nutritiva con las soluciones de prueba diluidas en un sistema de cultivo nutritivo. 1 día después de la aplicación, las plantas se infestaron con ~20 ninfas N3. 7 días después de la infestación, las muestras se evaluaron
20 en cuanto a la mortalidad y la regulación del crecimiento.

P6, P10, P11, P12, P13, y P15

Ejemplo B10: Actividad sobre *Tetranychus urticae*
(ácaro de dos puntos):

Se pulverizaron discos foliares de judías en agar en
25 placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO. Después del secado, los discos foliares se infestaron con una población de ácaros de edades mixtas. Se evaluó la mortalidad en las muestras de
30 una población variada (etapas móviles) 8 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio como resultado una mortalidad de al menos un 80 % con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P3.

5 Ejemplo B11: Actividad sobre *Plutella xylostella*
(Polilla del repollo)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en
10 DMSO con una pipeta. Después de secar, los huevos de *Plutella* se pipetearon 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
15 tratadas 8 días después de la infestación.

El siguiente compuesto dio un efecto de al menos el 80 % en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

20 P16, P17, P18, y P19.

Ejemplo B12: Actividad sobre *Heterodera schachtii*
Perfilado *in vitro* de movilidad juvenil en placa de 96 pocillos

Se prepararon soluciones de prueba a partir de
25 soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO con un robot TECAN para conseguir 20 µl de 500, 100, 50, 25, 12.5 y 6.25 ppm. Para cada una de las concentraciones se producen tres réplicas. Por pocillo, se añaden 80 µl de solución de nematodos que contenía 100 a 150 individuos jóvenes de
30 *Heterodera schachtii* de segunda fase recogidos recientemente. Las placas se cubren y se almacenan a

temperatura ambiente a oscuras y se incuban durante 48 h. La movilidad de los jóvenes expuestos en un pocillo tratado se mide usando una herramienta formadora de imágenes y se compara con una media de 12 réplicas no tratadas.

5 Los siguientes compuestos alcanzaron al menos un 60 % de control a 100 ppm tras 48 h:

P10, P15.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la
10 práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

15

20

25

30