

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 952**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A01N 43/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015 PCT/EP2015/079188**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16096584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015 E 15807678 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3233851**

54 Título: **Derivados heterocíclicos con sustituyentes que contienen azufre activos como plaguicidas**

30 Prioridad:

**17.12.2014 EP 14198495**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.03.2021**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**

**Rosentalstrasse 67**

**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HUETER, OTTMAR FRANZ;**

**EDMUNDS, ANDREW;**

**JEANGUENAT, ANDRÉ;**

**JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL;**

**BUCHHOLZ, ANKE y**

**MUEHLEBACH, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 813 952 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

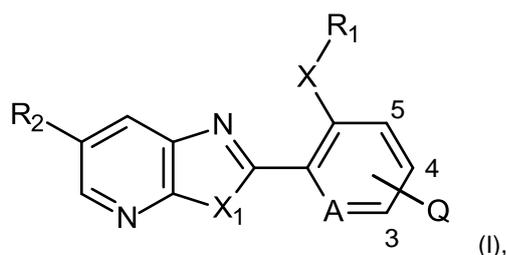
Derivados heterocíclicos con sustituyentes que contienen azufre activos como plaguicidas

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos activos como plaguicidas, especialmente derivados heterocíclicos activos como insecticidas, que contienen sustituyentes de azufre, a intermediarios para la preparación de dichos compuestos, a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a su uso para controlar plagas de origen animal (incluso artrópodos y, en particular, insectos o representantes del orden de los ácaros).

Existe constancia de compuestos heterocíclicos con acción pesticida y estos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2012/086848 y WO 2013/018928.

Ahora se han descubierto novedosos derivados de anillo heterocíclico 6/5-bicíclico activos como plaguicidas con sustituyentes fenilo y piridilo que contienen azufre, que están adicionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de fórmula I,



donde

A representa CH o N;

Q está unido a la posición 3 o 4; y es cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo y fenilo que puede estar mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalcoxi<sub>C1-C4</sub>, alcoxi<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfanilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfino<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub> y -C(O)haloalquilo<sub>C1-C4</sub>;

X es S, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>-alquilo<sub>C1-C4</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo<sub>C1-C4</sub>; o

R<sub>1</sub> es (cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>)-(alquilo<sub>C1-C4</sub>) mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halógeno, ciano y alquilo<sub>C1-C4</sub>; o

R<sub>1</sub> es alquenilo<sub>C2-C6</sub>, haloalquenilo<sub>C2-C6</sub> o alquinilo<sub>C2-C6</sub>;

R<sub>2</sub> es halógeno, ciano, haloalquilo<sub>C1-C6</sub> o haloalquilo<sub>C1-C6</sub> sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y ciano; o

R<sub>2</sub> es haloalquilsulfanilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfino<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub>, O(haloalquilo<sub>C1-C4</sub>) o -C(O)haloalquilo<sub>C1-C4</sub>; o

R<sub>2</sub> es cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo<sub>C1-C4</sub>;

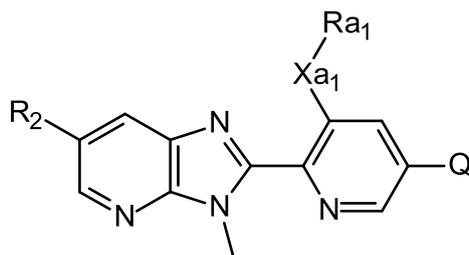
X<sub>1</sub> es O, S o NR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo<sub>C1-C4</sub>, alquenilo<sub>C2-C6</sub>, alquinilo<sub>C2-C6</sub>, alcoxi<sub>C1-C4</sub>-alquilo<sub>C1-C4</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de dichos compuestos.

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

- 5 halógeno, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o trialkilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.
- 10 Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, nonilo, decilo y sus isómeros ramificados. Los radicales alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden ser mono- o poliinsaturados.
- Halógeno equivale generalmente a flúor, cloro, bromo o yodo. Esto también se aplica, por consiguiente, a halógeno combinado con otros significados, tales como haloalquilo o halofenilo.
- 15 Los grupos haloalquilo tienen preferentemente una cadena con una longitud de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo. En relación con la invención, los grupos haloalquilo son preferentemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.
- 20 Los grupos alcoxi tienen preferentemente una cadena con una longitud preferida de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxi equivale, por ejemplo, a metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi y también a los radicales isoméricos de pentiloxi y hexiloxi. En relación con la invención, los grupos alcoxi son preferentemente metoxi y etoxi.
- Los grupos alcoxialquilo tienen preferentemente una cadena con una longitud de 1 a 6 átomos de carbono.
- Alcoxialquilo equivale a, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, *n*-propoximetilo, *n*-propoxietilo, isopropoximetilo o isopropoxietilo.
- 25 Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo (que es alcoxycarbonilo<sub>C1</sub>), etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo o hexoxycarbonilo.
- Alquilsulfanilo equivale, por ejemplo, a metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, pentilsulfanilo y hexilsulfanilo.
- 30 Alquilsulfinilo equivale a, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, un butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.
- Alquilsulfonilo equivale, por ejemplo, a metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.
- Los grupos cicloalquilo tienen preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono anulares, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 35 Los grupos haloalcoxilo tienen preferentemente una cadena con una longitud de 1 a 4 átomos de carbono. Haloalcoxilo equivale, por ejemplo, a difluorometoxilo, trifluorometoxilo o 2,2,2-trifluoroetoxilo.
- Los grupos haloalquilsulfanilo tienen preferentemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Haloalquilsulfanilo equivale, por ejemplo, a difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo o 2,2,2-trifluoroetilsulfanilo. Consideraciones similares tienen aplicación a los radicales haloalquilsulfinilo<sub>C1-C4</sub> y haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub>, que pueden ser, por ejemplo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo o 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo.
- 40 En el contexto de la presente invención, "mono- o polisustituido", en la definición de los sustituyentes, significa normalmente, dependiendo de la estructura química de los sustituyentes, de monosustituido a sustituido siete veces, preferentemente de monosustituido a sustituido cinco veces, más preferentemente mono-, di- o trisustituido.
- Los radicales libres representan grupos metilo.
- 45 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen los hidratos que puedan formarse durante la formación de las sales.
- Preferentemente, Q está siempre en la posición 4 y es cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>, fenilo y fenilo que puede estar mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalcoxi<sub>C1-C4</sub>, alcoxi<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfanilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfinilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub> y -C(O)haloalquilo<sub>C1-C4</sub>.
- 50

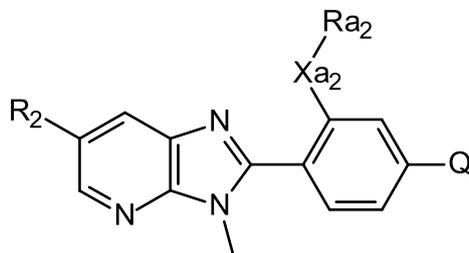
Un grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1



(I-1),

5 donde R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I anterior; y donde X<sub>a1</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; Ra<sub>1</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de esos compuestos. En dicho grupo preferido de compuestos de fórmula I-1, Q es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>, en particular Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o 1-cianocicloalquilo; R<sub>2</sub> es preferentemente haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; X<sub>a1</sub> es preferentemente S o SO<sub>2</sub> y Ra<sub>1</sub> es preferentemente etilo. En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-1, Q es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con ciano, -C(O)OH o -C(O)NH<sub>2</sub>, en particular Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> es preferentemente haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfiniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; X<sub>a1</sub> es preferentemente S o SO<sub>2</sub> y Ra<sub>1</sub> es preferentemente etilo.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2

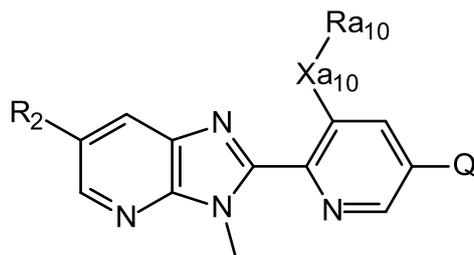


(I-2),

15 donde R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I anterior; X<sub>a2</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; y Ra<sub>2</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de esos compuestos. En este grupo preferido de compuestos de fórmula I-2, Q es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o 1-cianocicloalquilo; R<sub>2</sub> es preferentemente haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, X<sub>a2</sub> es preferentemente S o SO<sub>2</sub> y Ra<sub>2</sub> es preferentemente etilo. En otro grupo preferido de compuestos de fórmula I-2, Q es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> es preferentemente haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfiniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, X<sub>a1</sub> es preferentemente S o SO<sub>2</sub> y Ra<sub>1</sub> es preferentemente etilo.

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula

I-10



(I-10),

donde

25 R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

Xa<sub>10</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; y

Ra<sub>10</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

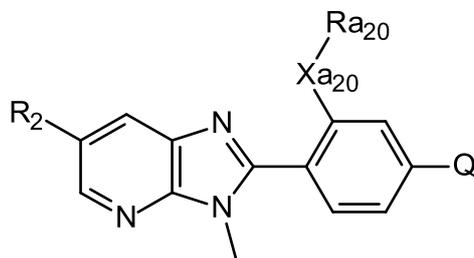
Los compuestos preferidos de fórmula I-10 son aquellos donde

5 Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub> y fenilo, o es fenilo que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfinoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(O)haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en particular aquellos donde Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo, o es fenilo que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfinoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(O)haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Incluso son más preferidos aquellos compuestos de fórmula I-10, donde

Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

15 Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-20



(I-20),

donde

R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

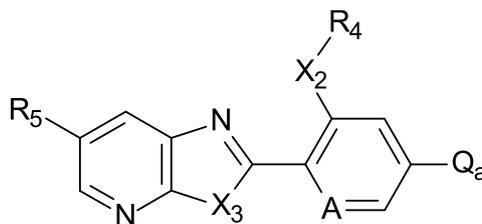
20 Xa<sub>20</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; y

Ra<sub>20</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I-20 son aquellos donde

25 Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y fenilo, o es fenilo que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfinoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(O)haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Los compuestos de fórmula I especialmente preferidos están representados por los compuestos de fórmula Ia-1



(Ia-1),

30 donde

A es CH o N;

X<sub>2</sub> es S o SO<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

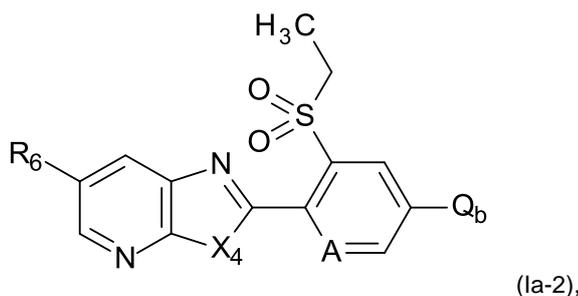
R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

5 Q<sub>a</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>; en particular Q<sub>a</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 En dichos compuestos de fórmula Ia-1 preferidos, Q<sub>a</sub> es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>; en particular Q<sub>a</sub> es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula Ia-2



donde

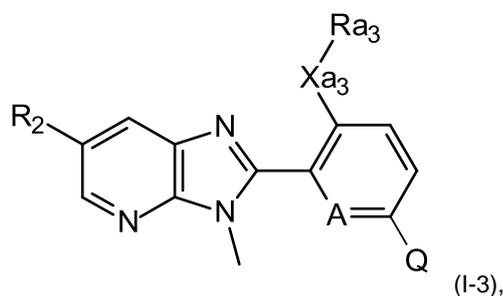
A es CH o N;

15 X<sub>4</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>6</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>b</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>; en particular Q<sub>b</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3

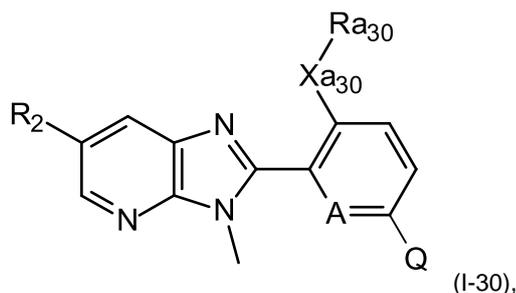


20 donde A, R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I anterior; y donde X<sub>a3</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; Ra<sub>3</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de esos compuestos. En dicho grupo preferido de compuestos de fórmula I-3, Q es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> es preferentemente haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; X<sub>a3</sub> es preferentemente S o SO<sub>2</sub> y Ra<sub>3</sub> es preferentemente etilo.

25

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula

I-30



donde

A, R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

X<sub>a30</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; y

- 5 R<sub>a30</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

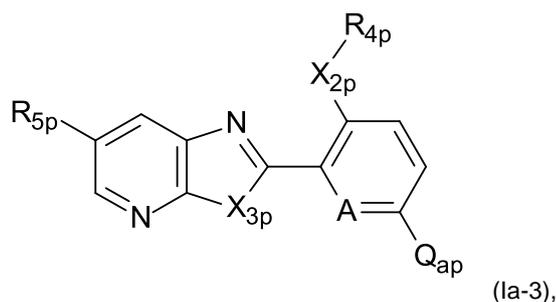
Los compuestos preferidos de fórmula I-30 son aquellos donde

- 10 Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub> y fenilo, o es fenilo que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfinoC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -C(O)haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Incluso son más preferidos aquellos compuestos de fórmula I-30, donde

Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

- 15 Los compuestos de fórmula I especialmente preferidos están representados por los compuestos de fórmula Ia-3



donde

A es CH o N, preferentemente N;

X<sub>2p</sub> es S o SO<sub>2</sub>;

- 20 X<sub>3p</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

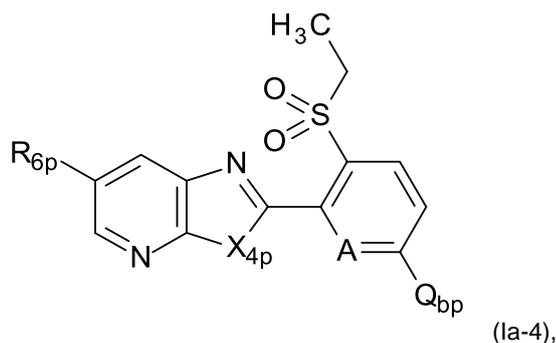
R<sub>4p</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sub>5p</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>ap</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub> y fenilo.

- 25 En dichos compuestos de fórmula Ia-1 preferidos, Q<sub>ap</sub> es preferentemente cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

Un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula Ia-4



donde

A es CH o N, preferentemente N;

X<sub>4p</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sub>6p</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>bp</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

Incluso son más preferidos aquellos compuestos de fórmula Ia-4, donde

A es N;

10 X<sub>4p</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>6p</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>bp</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con ciano.

En un grupo destacado de compuestos de fórmula I,

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R<sub>2</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X es S o SO<sub>2</sub>;

X<sub>1</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

A es N;

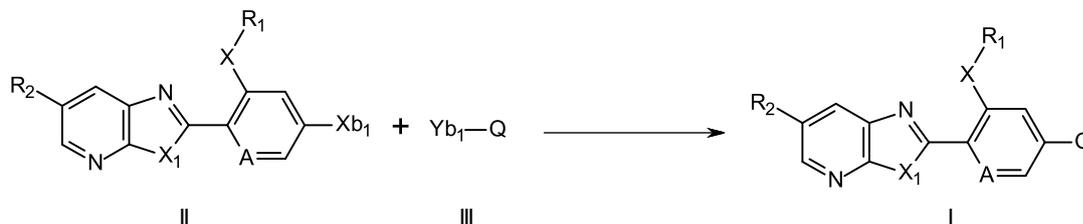
20 Q es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH o -C(O)NH<sub>2</sub>; y Q puede estar en la posición 3 o 4; y los N-óxidos de dichos compuestos de fórmula I destacados.

25 El proceso según la invención para preparar compuestos de fórmula I se lleva a cabo en principio mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes procesos describen la preparación de compuestos de fórmula I, donde Q está en la posición 4. Los compuestos de fórmula I, donde Q está en la posición 3 pueden prepararse de forma análoga.

Más específicamente, los compuestos de fórmula I pueden prepararse (como se representa en el esquema 1) haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III, donde X<sub>b1</sub> puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato e Y<sub>b1</sub> puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)<sub>2</sub> o B(OR<sub>b1</sub>)<sub>2</sub>, donde R<sub>b1</sub> puede ser un grupo alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sub>b1</sub> pueden formar, junto con el átomo de 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 las fórmulas II y III, A, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X y Q son como se describe en la fórmula I. La reacción puede estar catalizada por un catalizador basado en paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (paladaciclo XPhos), (1,1'-bis(difenilfosfino)-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 sódico, fosfato tripotásico o fluoruro de cesio, en un disolvente (tal como tolueno, 1,2-dimetoxi-etano 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 puede realizarse calentamiento bajo radiación microondas.

### Esquema 1

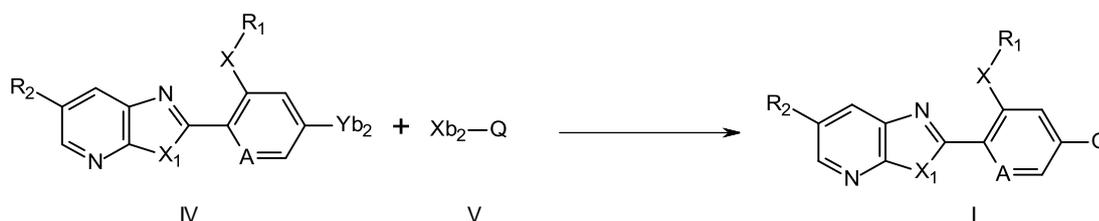


5 Como alternativa, los compuestos de fórmula II, donde  $X_{b1}$  puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula III, donde  $Y_{b1}$  es un grupo haluro de magnesio, tal como  $-MgBr$  (acoplamiento cruzado de Kumada), opcionalmente en presencia de aditivos, tales como cinc (Journal of Organic Chemistry, 75(19), 6677-6680; 2010). La reacción puede estar catalizada por un catalizador basado en paladio, o puede implicar un catalizador basado en níquel, tal como dicloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propanoníquel (dppp)NiCl<sub>2</sub>.

También se conocen reacciones entre compuestos de fórmula II, donde  $X_{b1}$  puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, con compuestos de fórmula III, 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)Cl<sub>2</sub> 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 estar preferentemente en el intervalo entre la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

20 Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse (como se representa en el esquema 2) haciendo reaccionar compuestos de fórmula IV con compuestos de fórmula V, donde  $X_{b2}$  puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato e  $Y_{b2}$  puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)<sub>2</sub> o B(OR<sub>b2</sub>)<sub>2</sub>, donde R<sub>b2</sub> puede ser un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sub>b2</sub> pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco o seis miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol. En las fórmulas IV y V, A, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X y Q son como se describe en la fórmula I. La reacción puede estar catalizada por un catalizador basado en paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como carbonato sódico, fosfato tripotásico o fluoruro de cesio, en un disolvente (tal como tolueno, 1,2-dimetoxi-etano DME, tetrahidrofurano o dioxano) o una mezcla de disolventes como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, o de dioxano y agua, preferentemente en atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede estar comprendida preferentemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción o, como alternativa, el calentamiento puede realizarse con irradiación de microondas.

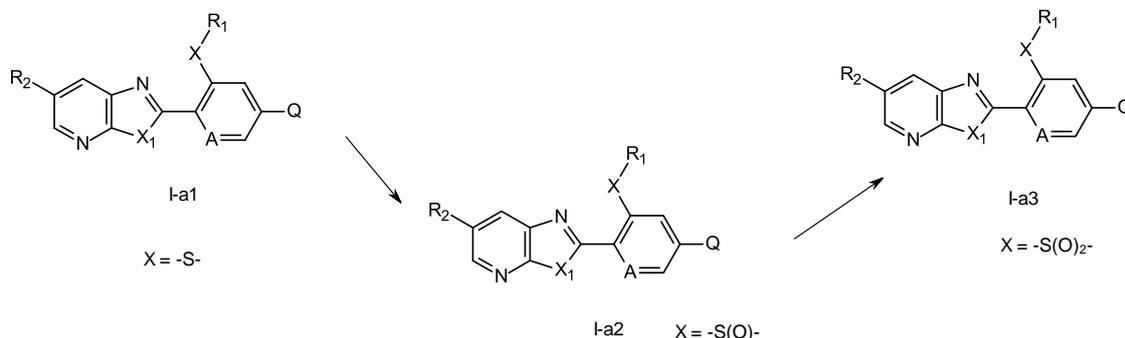
### Esquema 2



35 Los compuestos de fórmula I-a3, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y Q tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es  $-SO_2-$ , pueden prepararse por oxidación de compuestos de fórmula I-a2, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y Q tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es  $-SO-$ . La reacción puede realizarse con reactivos como, por ejemplo, un perácido, tal como ácido peracético o ácido m-cloroperbenzoico, o un hidroperóxido, como por ejemplo, peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de terc-butilo, o un oxidante inorgánico, como una sal de monoperóxido-disulfato o permanganato de potasio. De una manera similar, los compuestos de fórmula I-a2, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y Q tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es  $-SO-$ , pueden prepararse por oxidación de compuestos de fórmula I-a1, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y Q tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es  $-S-$ , en condiciones análogas descritas anteriormente. Estas reacciones pueden realizarse en diversos disolventes orgánicos (diclorometano, por ejemplo) o acuosos compatibles con estas condiciones, por temperaturas desde por debajo de 0°C hasta el punto de ebullición del sistema de

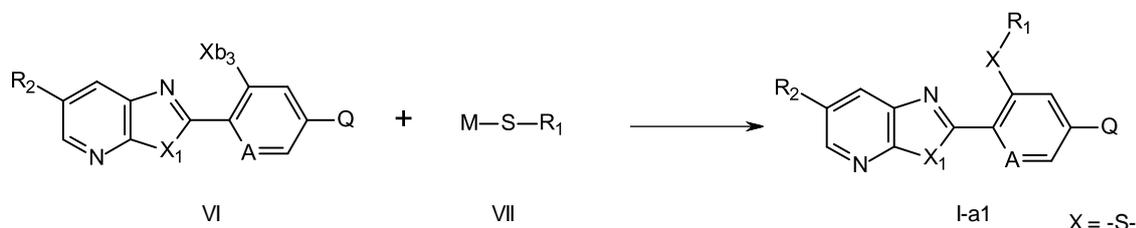
disolvente. La transformación de los compuestos de la fórmula 1-a1 en compuestos de fórmula 1-a2 y 1-a3 se representa en el esquema 3.

Esquema 3

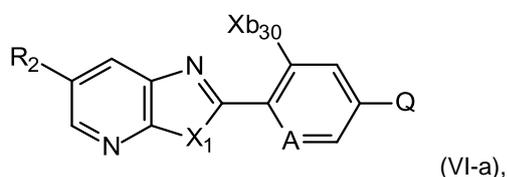


- 5 Los compuestos de fórmula I-a1 también pueden prepararse (esquema 4) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula VII, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y Q tienen los valores definidos en la fórmula I y X es azufre y M es un catión metálico o no metálico. En el esquema 4, se presume que el catión M es monovalente, pero también se pueden considerar cationes polivalentes asociados con más de un grupo S-R<sub>1</sub>. Los cationes preferidos incluyen, por ejemplo, litio, sodio, potasio o cesio. Para que esta transformación funcione, Xb<sub>3</sub> es un grupo saliente, como flúor, cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato, pero podrían considerarse muchos otros grupos salientes.
- 10 La reacción puede realizarse en un disolvente, preferentemente aprótico (tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo), a temperaturas por debajo de 0°C o hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Esquema 4



- 15 Los compuestos de fórmula VI-a



donde

A, Q, X<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1; y

Xb<sub>30</sub> es halógeno;

- 20 son novedosos y se desarrollaron especialmente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de fórmula VI-a, por lo tanto, constituyen un objetivo adicional de la invención.

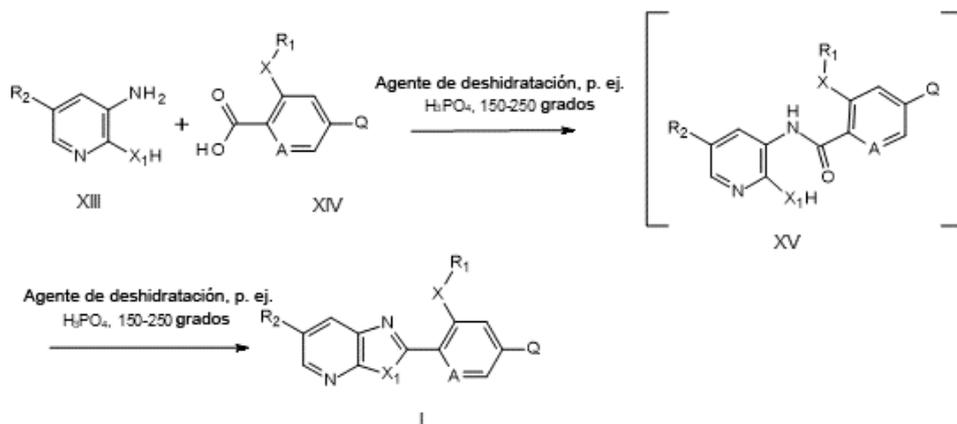
- Los compuestos de fórmula VI, donde Xb<sub>3</sub> es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, o cualquier otro grupo saliente similar, pueden prepararse (esquema 5) haciendo reaccionar compuestos de fórmula VIII con compuestos de fórmula IX, donde Xb<sub>4</sub> puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, mucho más preferentemente bromo o yodo e Y<sub>b4</sub> puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)<sub>2</sub> o B(OR<sub>b4</sub>)<sub>2</sub>, donde R<sub>b4</sub> puede ser un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sub>b4</sub> pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco o seis miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol. En las fórmulas VI, VIII y IX, A, X<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Q son como se describe en la fórmula I. La reacción puede estar catalizada por un catalizador basado en paladio, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como
- 25
- 30



oxígeno), el documento WO 2011088990 o *Inorg. Chimica Acta*, 358(9), 2701-2710; **2005** (X<sub>1</sub> es azufre) y *J. Am. Chem. Soc.*, 132(5), 1545-1557, **2010** o el documento WO 2008128968 (X<sub>1</sub> es NR<sub>3</sub>).

Los compuestos de fórmula XIII son comerciales o se han descrito, por ejemplo, en el documento WO 2012/086848.

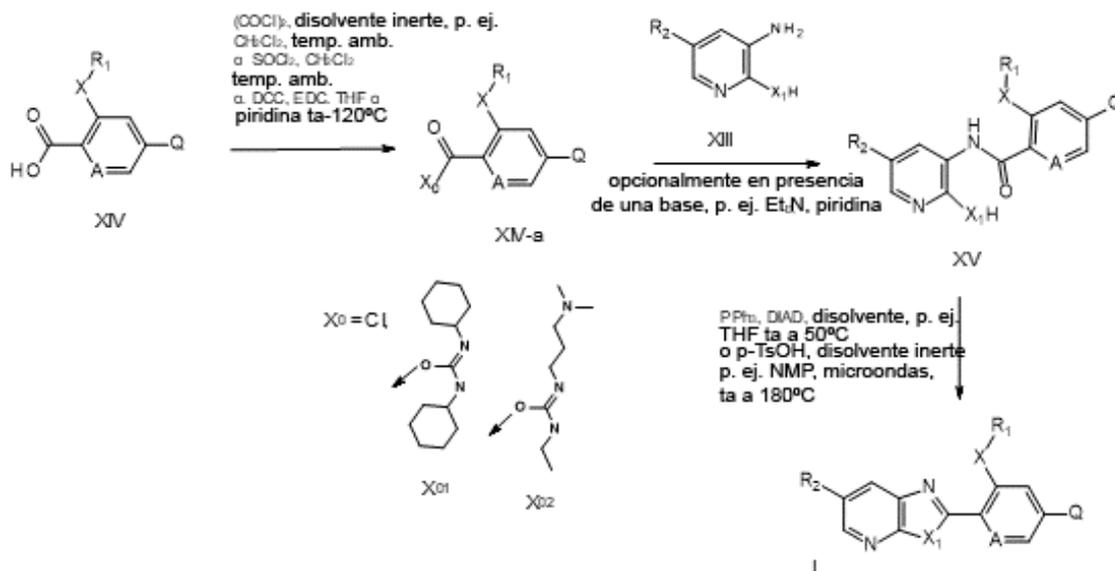
Esquema 7



5

El proceso que describe la reacción entre los compuestos de fórmula XIII y los compuestos de fórmula XIV hacia los compuestos de fórmula I se resume en mayor detalle en el esquema 8:

Esquema 8



10

Los compuestos de fórmula XIV, donde A, R<sub>1</sub>, X y Q son como se describe previamente, se activan (esquema 8) en compuestos de fórmula XIV-a por métodos conocidos por los expertos en la técnica y se describen en, por ejemplo, *Tetrahedron*, 61 (46), 10827-10852, **2005**. Por ejemplo, los compuestos donde X<sub>0</sub> es cloro se forman por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en disolventes inertes tales como cloruro de metileno o THF a temperaturas entre 20°C y 100°C, preferentemente 25°C. El tratamiento de XIV-a con compuestos de fórmula XIII, donde R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o piridina, da lugar a compuestos de fórmula XV. Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula XIV con diciclohexil carbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) para dar la especie activada XIV-a, donde X<sub>0</sub> es X<sub>01</sub> y X<sub>02</sub> respectivamente, en un disolvente inerte, por ejemplo, piridina o tetrahidrofurano (THF) opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, a temperaturas entre 50-180°C. Los compuestos de fórmula XV así obtenidos pueden convertirse entonces en compuestos de fórmula I por deshidratación, por ejemplo, calentando los compuestos, opcionalmente bajo radiación microondas, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, ácido

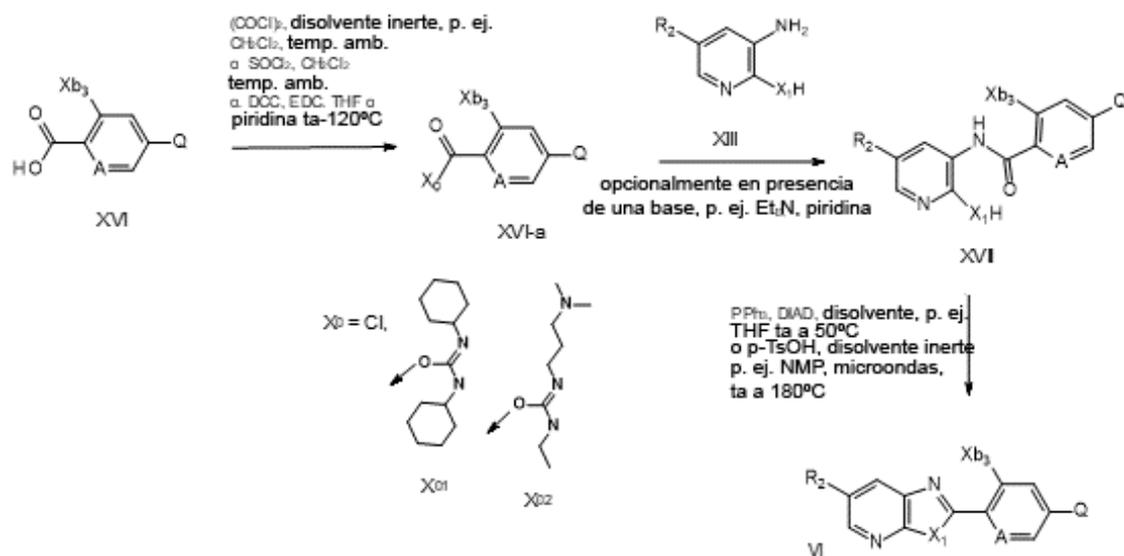
20

metanosulfónico o ácido *para*-toluenosulfónico p-TsOH, en un disolvente inerte tal como N-metilpirrolidona o xileno, a temperaturas entre 25-180°C, preferentemente 130-170°C. Dichos procesos se han descrito previamente en el documento WO 2010/125985. Alternativamente, los compuestos de fórmula XV se pueden convertir en compuestos de fórmula I (donde X<sub>1</sub> es O) usando trifenilfosfina, azodicarboxilato de di-isopropilo en un disolvente inerte, como THF a temperaturas de entre 25-50 °C. Estas condiciones de Mitsunobu se han descrito anteriormente para dichas transformaciones (véase WO 2009/131237).

5

De una manera análoga (esquema 9), los compuestos de fórmula VI, donde X<sub>b3</sub> es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometano-sulfonato, o cualquier otro grupo saliente similar, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVI,

10 Esquema 9

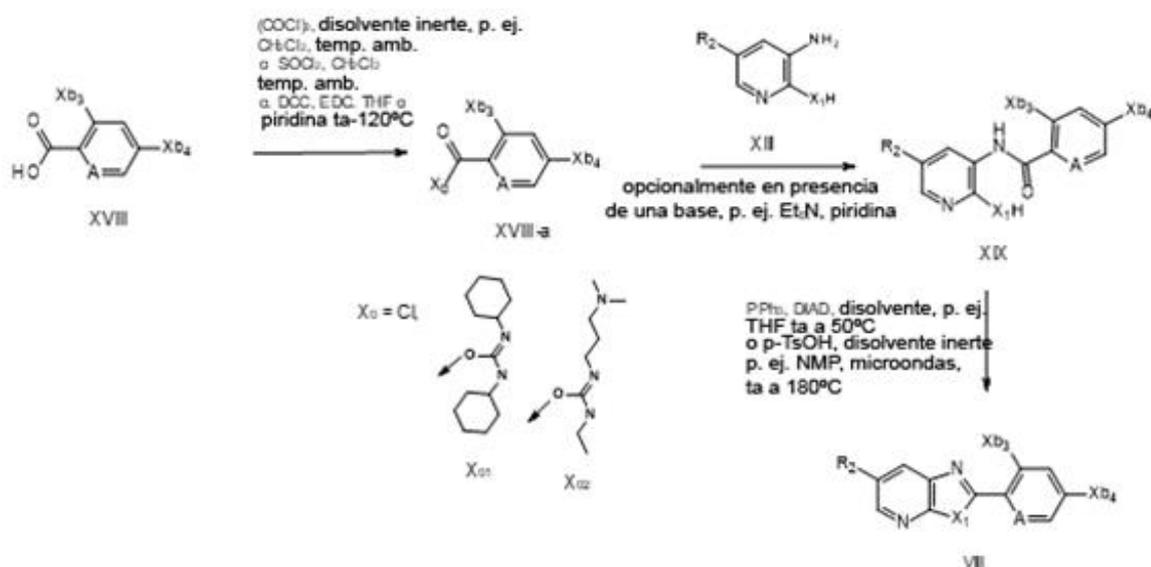


donde A y Q tienen los valores definidos para la fórmula I, con un agente de activación como, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o un reactivo de carbodiimida para generar la especie activada XVI-a, seguido de reacción con compuestos de fórmula XIII, donde R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I. Los compuestos intermedios de fórmula XVII pueden aislarse, pero preferentemente se convierten en los compuestos de fórmula VI de una manera similar como se describe anteriormente para la transformación de compuestos XV en compuestos de fórmula I.

15

De una manera similar como se describe anteriormente, los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse como se describe en el esquema 10,

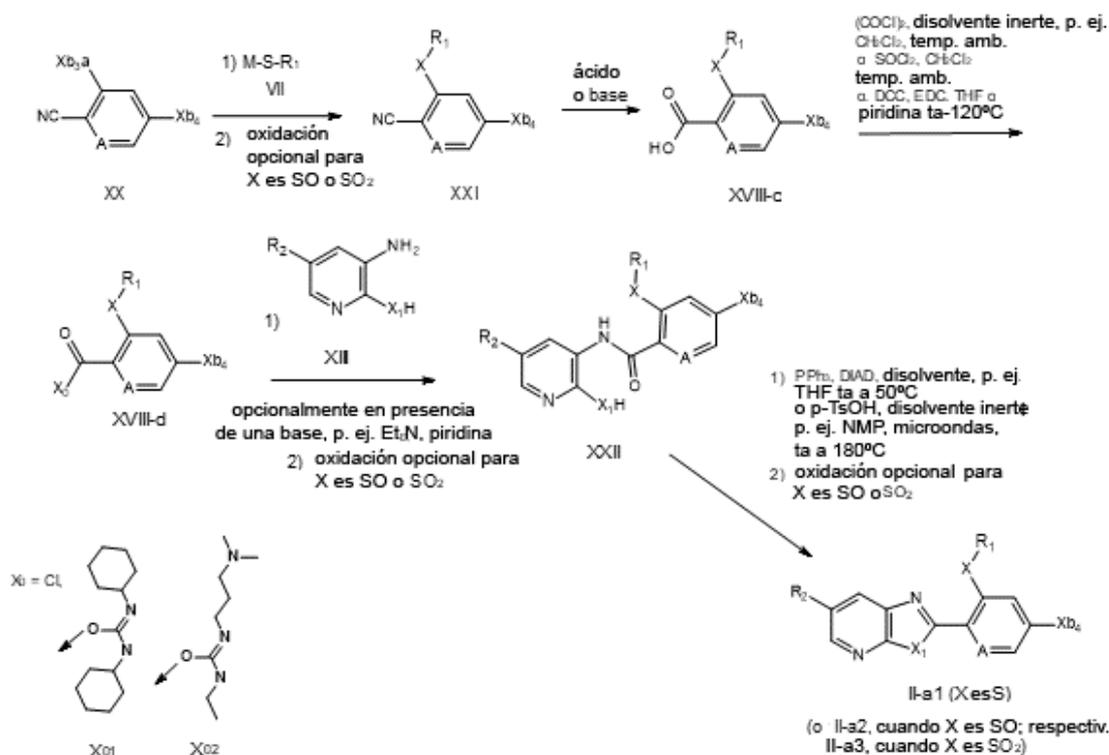
20 Esquema 10



5 haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVIII, respectivamente una forma activada XVIII-a de compuestos de fórmula XVIII, donde A es carbono o nitrógeno, y  $X_{b3}$  es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometano-sulfonato, y  $X_{b4}$  puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, mucho más preferentemente bromo o yodo, con compuestos de fórmula XIII, donde  $X_1$  y  $R_2$  son como se define en la fórmula I. Los compuestos intermedios de fórmula XIX pueden aislarse, pero preferentemente se convierten en los compuestos de fórmula VIII de una manera similar como se describe anteriormente (transformación de los compuestos XV en compuestos de fórmula I).

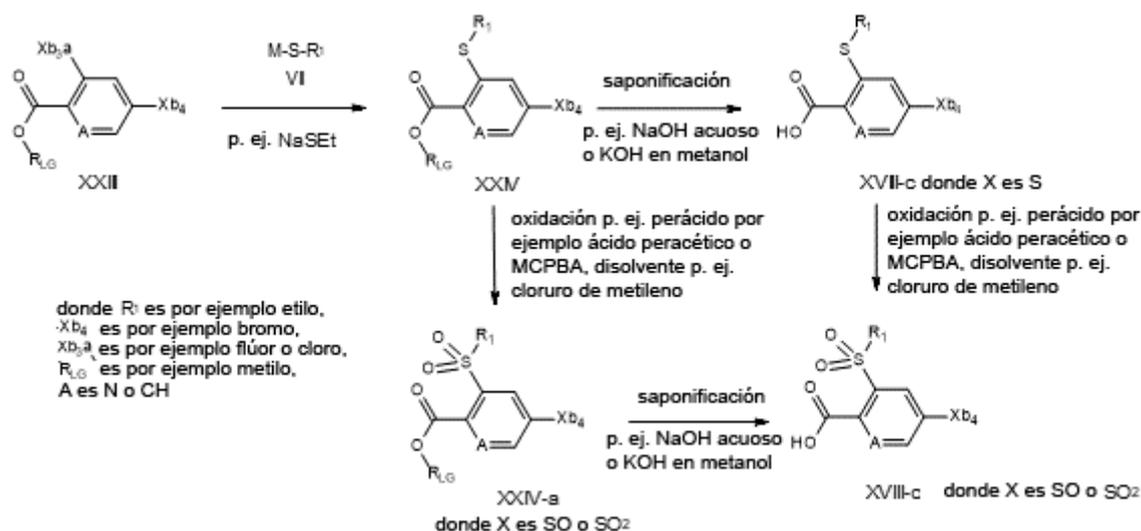
10 Los compuestos de fórmula XXI pueden prepararse como se describe en el esquema 10a, haciendo reaccionar compuestos de fórmula XX, donde A es CH o nitrógeno, y  $X_{b3a}$  es un grupo saliente como, por ejemplo nitro, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, y  $X_{b4}$  puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, mucho más preferentemente bromo o yodo, con un compuesto de fórmula VII, donde  $R_1$  es como se define en la fórmula I, y M es un catión metálico o no metálico. En el esquema 10a, se asume que el catión M es monovalente, pero también pueden considerarse cationes divalentes asociados con más de un grupo S- $R_1$ . Los cationes preferidos incluyen, por ejemplo, litio, sodio, potasio o cesio. La reacción puede realizarse en un disolvente, preferentemente polar aprótico, tal como THF, N,N-dimetilformamida o MeCN, a temperaturas entre  $-78^\circ C$  y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Los compuestos de fórmula XVIII-c pueden prepararse por hidrólisis de compuestos de fórmula XXI en condiciones ácidas (por ejemplo, HCl o  $H_2SO_4$ ) o básicas (por ejemplo, NaOH o KOH) como se describe en el esquema 10a, en condiciones conocidas para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula II-a1 pueden prepararse, como se describe en el esquema 10a, haciendo reaccionar compuestos de fórmula XVIII-c, respectivamente una forma activada XVIII-d de compuestos de fórmula XVIII-c con compuestos de fórmula XIII, donde  $X_1$  y  $R_2$  son como se define en la fórmula I. Los compuestos intermedios de fórmula XXII pueden aislarse, pero preferentemente se convierten en los compuestos de fórmula II-a1 de una manera similar como se describe anteriormente (transformación de los compuestos XV en compuestos de fórmula I). En los compuestos de fórmula XXI, XVIII-c, XVIII-d, XXII y II-a1, X puede ser S, SO o  $SO_2$  (cuando X es SO, los compuestos de fórmula II-a1 se convierten en compuestos de fórmula II-a2; respectivamente, cuando X es  $SO_2$ , los compuestos de fórmula II-a1 se convierten en compuestos de fórmula II-a3; véase el esquema 12). Las formas de oxidación apropiadas del átomo de azufre en los compuestos de fórmula XXI, XVIII-c, XVIII-d, XXII y II-a1, donde X es SO o  $SO_2$ , pueden prepararse por oxidación de compuestos de fórmula XXI, XVIII-c, XVIII-d, XXII y II-a1, donde X es S. La reacción puede realizarse con reactivos como, por ejemplo, un perácido como ácido peracético o ácido m-cloroperbenzoico, o un hidroperóxido como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de terc-butilo, o un oxidante inorgánico, como una sal de monoperóxodisulfato o permanganato de potasio, preferentemente ácido meta-cloroperbenzoico como se describe anteriormente.

35 Esquema 10a



Los compuestos de fórmula XVIII-c, donde X es S, SO o SO<sub>2</sub>, pueden prepararse, como alternativa, por métodos análogos a los descritos en la bibliografía (esquema 10b). Por ejemplo, un compuesto de fórmula XVIII-c, donde X es S, puede prepararse por saponificación de un compuesto de fórmula XXIV, donde R<sub>LG</sub> es alquiloC<sub>1-4</sub>, en condiciones conocidas para los expertos en la técnica (R<sub>1</sub> es como se define en la fórmula I, A es N o CH, y X<sub>b4</sub> puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, mucho más preferentemente bromo o yodo).

Esquema 10b

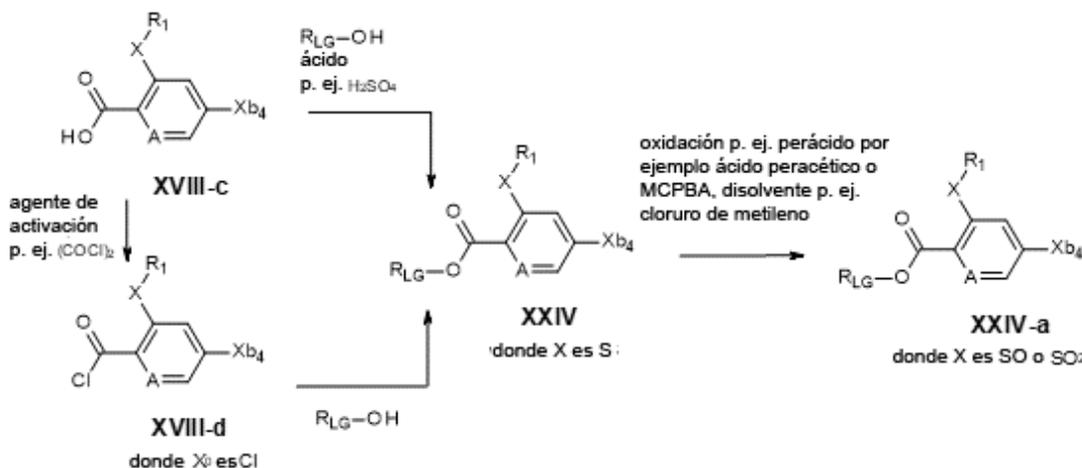


Los compuestos de fórmula XXIV, donde R<sub>LG</sub> es alquiloC<sub>1-4</sub>, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de fórmula XXIII, donde X<sub>b3a</sub> es un grupo saliente como, por ejemplo, nitro, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, y donde R<sub>LG</sub> es alquiloC<sub>1-4</sub>, con un reactivo M-S-R<sub>1</sub> de fórmula VII, donde R<sub>1</sub> es como se define en la fórmula I y M es un catión metálico o no metálico, en condiciones descritas anteriormente. Los procesos que emplean metano de sodio o etanotiolato como reactivos M-S-R<sub>1</sub> son reconocidos y se han descrito anteriormente, por ejemplo, en WO2014/152738. Los compuestos de fórmula XXIV pueden oxidarse en compuestos de fórmula XXIV-b usando métodos conocidos para los expertos en la técnica y descritos, por ejemplo,

en el esquema 12, y después saponificarse en compuestos de fórmula XVIII-c, donde X es SO o SO<sub>2</sub>. Como alternativa, los compuestos de fórmula XXIV pueden saponificarse primero en compuestos de fórmula XVIII-c, donde X es S, y después oxidarse en compuestos de fórmula XVIII-c, donde X es SO o SO<sub>2</sub>. Los compuestos de fórmula XXIII son comerciales o se han descrito en el documento WO 2012/086848.

- 5 Cambiar el orden de las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente también puede permitir la conversión de compuestos de fórmula XVIII-c, o su forma activada XVIII-d, en compuestos de fórmula XXIV útiles, o su forma oxidada XXIV-a. Esto se ilustra en el esquema 10c.

Esquema 10c:



10

Como se describe en el esquema 10c, los compuestos éster de fórmula XXIV, donde X es S y R<sub>LG</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de ácido carboxílico de fórmula XVIII-c, donde X es S, por reacción con un alcohol de fórmula R<sub>LG</sub>OH, donde R<sub>LG</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, opcionalmente en presencia de un ácido (tal como ácido sulfúrico) o, como alternativa, opcionalmente en presencia de un agente de activación tal como, por ejemplo, cloruro de oxalilo (COCl)<sub>2</sub>. Dichos métodos de esterificación son bien conocidos para los expertos en la técnica y se describen en la bibliografía. Los compuestos de fórmula XXIV pueden oxidarse en compuestos de fórmula XXIV-a como se analiza en el esquema 10b. Las definiciones de sustituyentes en los compuestos de fórmula XVIII-c, XVIII-d, XXIV y XXIV-a son como se describe previamente.

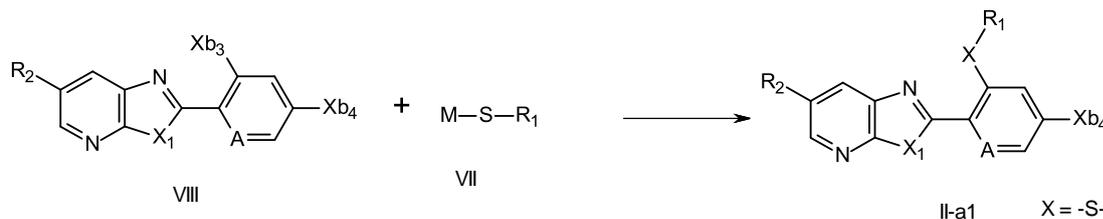
15

Los compuestos de fórmula II-a1, donde X es azufre, se pueden preparar (esquema 11) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII, donde A, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se define en la fórmula I, y donde X<sub>b3</sub> es un grupo saliente, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un aril- o alquilsulfonato, como trifluorometanosulfonato, preferentemente flúor o cloro, y donde X<sub>b4</sub> es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, mucho más preferentemente bromo o yodo, con un compuesto de fórmula VII, donde R<sub>1</sub> es como se describe en la fórmula I y M es un catión metálico o no metálico. En el esquema 11, se presume que el catión M es monovalente, pero también se pueden considerar cationes polivalentes asociados con más de un grupo S-R<sub>1</sub>. Los cationes preferidos incluyen, por ejemplo, litio, sodio, potasio o cesio. La reacción puede realizarse en un disolvente, preferentemente polar aprótico, a temperaturas por debajo de 0°C o hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

20

25

Esquema 11



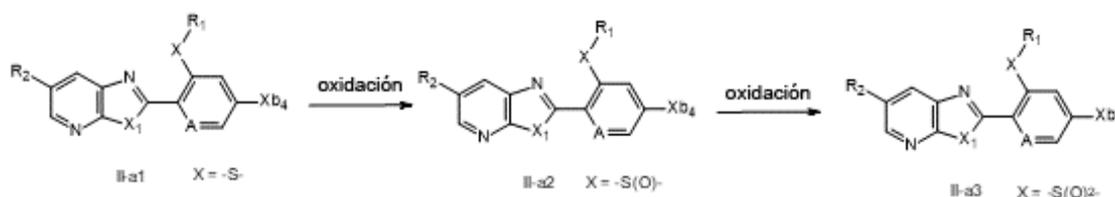
30

Los compuestos de fórmula II-a3, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es -SO<sub>2</sub>-, y donde X<sub>b4</sub> es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, se pueden preparar (esquema 12) por oxidación de compuestos de fórmula II-a2, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es -SO-, y donde X<sub>b4</sub> es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como un trifluorometanosulfonato. La reacción se puede llevar a cabo con

35

reactivos como, por ejemplo, un perácido como el ácido peracético o ácido *m*-cloroperbenzoico, o un hidroperóxido como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de *tert*-butilo, o un oxidante inorgánico como una sal de monoperoxidodisulfato o permanganato de potasio, preferentemente ácido *meta*-cloroperbenzoico. De manera similar, los compuestos de fórmula II-a2, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es -SO-, y donde X<sub>b4</sub> es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, se pueden preparar por oxidación de compuestos de fórmula II-a1, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> tienen los valores definidos en la fórmula I, y X es -S-, y donde X<sub>b4</sub> es un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato. Estas reacciones se pueden realizar en diversos disolventes orgánicos o acuosos compatibles con estas condiciones, a temperaturas que oscilan entre temperaturas menores a los 0°C y el punto de ebullición del sistema disolvente.

### Esquema 12

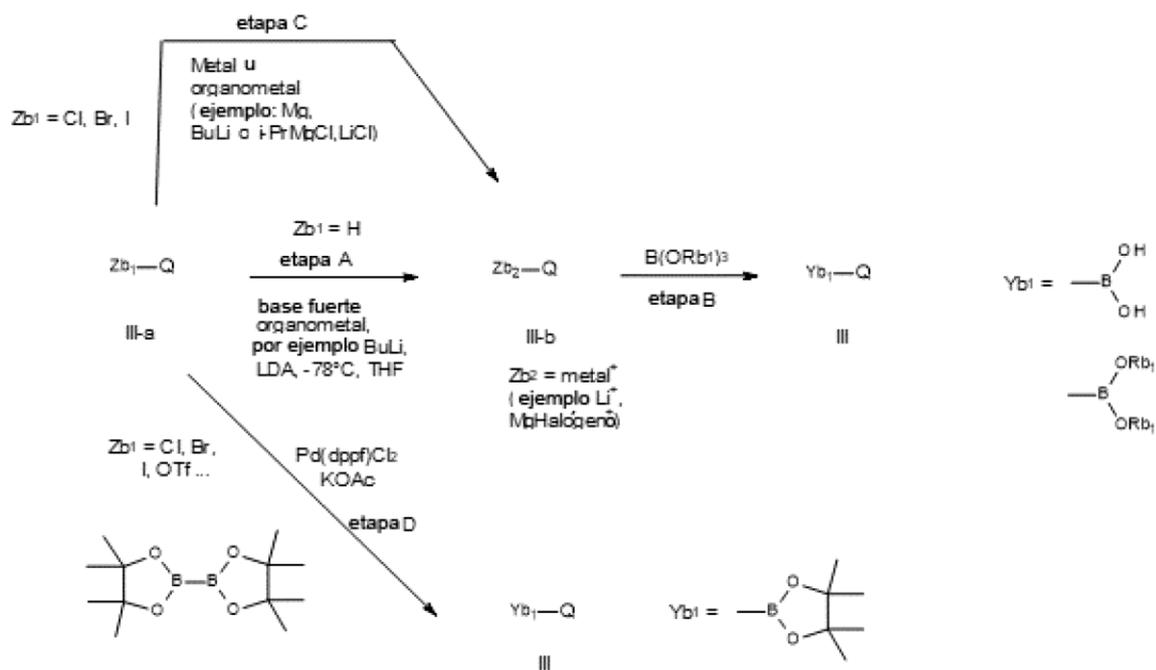


Muchos compuestos de fórmula V y XI, donde Q tiene los valores definidos en la fórmula I, y donde X<sub>b2</sub> y X<sub>b5</sub> son como se define anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden estar accesibles para los expertos en la técnica, por analogía a procedimientos descritos en la bibliografía.

Un gran número de compuestos de fórmula III están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por los expertos en la técnica. Muchas transformaciones químicas, bien conocidas para los expertos en la técnica, pueden usarse para acceder a derivados de ácido borónico de fórmula III, partiendo de diversos materiales de partida y que están fácilmente disponibles, como por ejemplo, por citar solamente unos pocos (esquema 13), captación de hidrógeno en un compuesto de fórmula III-a, donde Zb<sub>1</sub> es hidrógeno, con una base fuerte (etapa A), como butilitio o diisopropilamida de litio o (*i*-PrMgCl, LiCl), seguido de reacción del intermedio metálico de fórmula III-b, donde Zb<sub>2</sub> es un metal tal como Li<sup>+</sup> o MgCl<sup>+</sup>, por ejemplo, con, por ejemplo, un trialquilborato (etapa B). Otra manera de acceder a un producto intermedio organometálico de fórmula III-b es a partir de un compuesto de fórmula III-a, donde Zb<sub>1</sub> es cloro, bromo o yodo, a través de intercambio de metal-halógeno con una especie organometálica (paso C), como butilitio o un compuesto orgánico de magnesio, o metalación directa con un metal, como el magnesio.

La introducción de un grupo funcional pinacolborato a través de una reacción catalizada por paladio con diborano bispinacol en un compuesto de fórmula III-a, donde Zb<sub>1</sub> es cloro, bromo, yodo o triflato, es otra estrategia común (esquema 13, paso D). En los compuestos de fórmula III-a, III-b y III en el esquema 13, Q tiene los valores definidos para la fórmula I. Un experto en la técnica será capaz de seleccionar un método de preparación adecuado para acceder a los compuestos de fórmula III a partir de III-a dependiendo de los valores de Q.

### Esquema 13



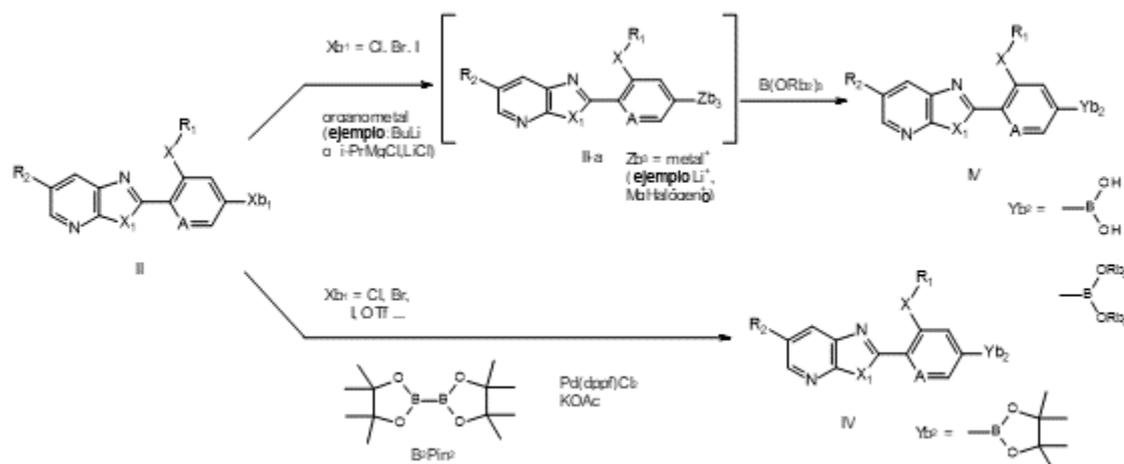
Los mismos métodos de preparación descritos en el esquema 13 se pueden aplicar para la síntesis de los intermediarios de fórmula IX.

- 5 Los compuestos de fórmula IV, donde A, X, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se describe en la fórmula I, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II (esquema 14), donde A, X, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se describe en la fórmula I. De hecho, los compuestos de fórmula II, donde X<sub>b1</sub> es cloro, bromo o yodo, pueden tratarse con una especie organometálica como, por ejemplo, butillitio o un compuesto de organomagnesio, para generar un compuesto intermedio de fórmula II-a, donde Zb<sub>3</sub> es como se define en el esquema, a través de intercambio de metal-halógeno.
- 10 Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico anhidro, tal como THF, a baja temperatura (entre -120°C y 0°C), preferentemente entre -110°C y -60°C). El compuesto organometálico intermedio de fórmula II-a preferentemente se convierte directamente en el compuesto de fórmula IV por reacción con un compuesto de boronato B(OR<sub>b2</sub>)<sub>3</sub>, donde R<sub>b2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Dependiendo de la naturaleza del boronato, las condiciones de tratamiento de la reacción y las condiciones de pretratamiento, puede formarse el ácido borónico IV, donde Yb<sub>2</sub> es -B(OH)<sub>2</sub> o un dialquilboronato IV, donde Yb<sub>2</sub> es -B(OR<sub>b2</sub>)<sub>2</sub>.
- 15 La introducción de un grupo funcional pinacolborato a través de una reacción catalizada por paladio con diborano bispinacol B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> en un compuesto de fórmula II, donde A, X, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se describe en la fórmula I, y donde X<sub>b1</sub> es cloro, bromo, yodo o triflato, es otra estrategia común.. Esta reacción, que genera un boronato cíclico



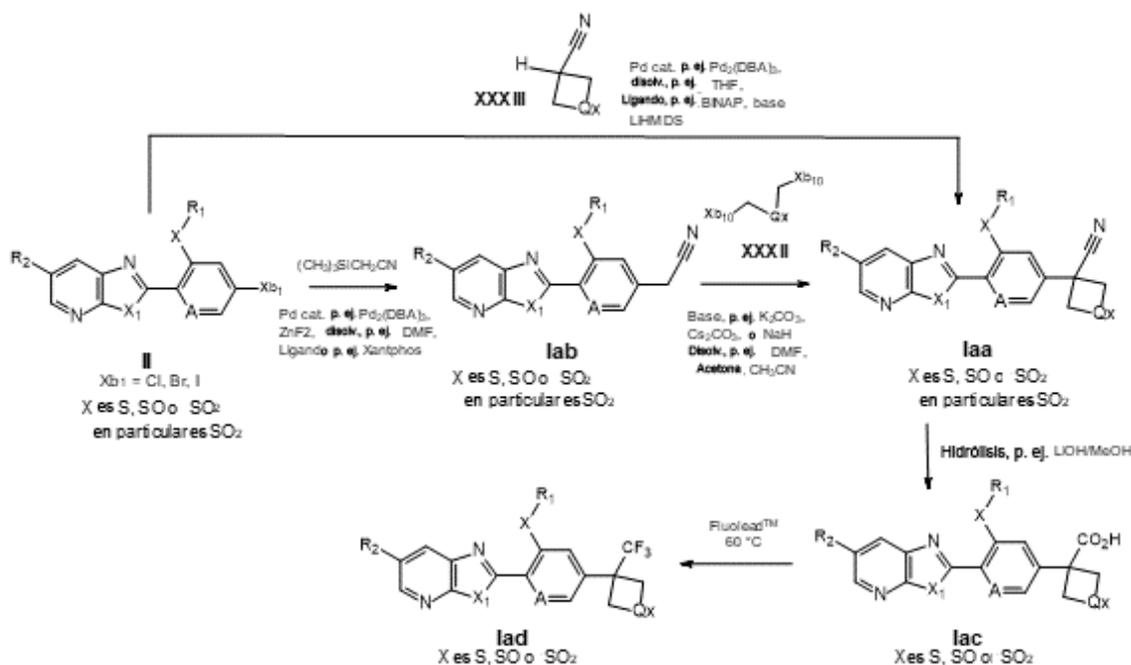
- 20 IV, donde Yb<sub>2</sub> es  $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{---B} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ , se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico, en presencia de una base, preferentemente una base débil, tal como acetato de potasio KOAc. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), también conocido como dicloruro de dppf paladio o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, es un catalizador común para este tipo de reacción. La temperatura de la reacción preferentemente está comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Esquema 14



Los compuestos de fórmula I, donde Q es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo, pueden prepararse por métodos descrito anteriormente (en particular, compuestos de fórmula I, donde Q es ciclopropilo pueden prepararse por una reacción de Suzuki que implica ácido ciclopropil-borónico de acuerdo con las descripciones hechas en el esquema 1). En el caso especial de los compuestos de fórmula I donde Q es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con ciano (p. ej., los compuestos Iaa) y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (p. ej., los compuestos Iad), los compuestos se pueden preparar mediante los métodos que se muestran en el esquema 15.

Esquema 15



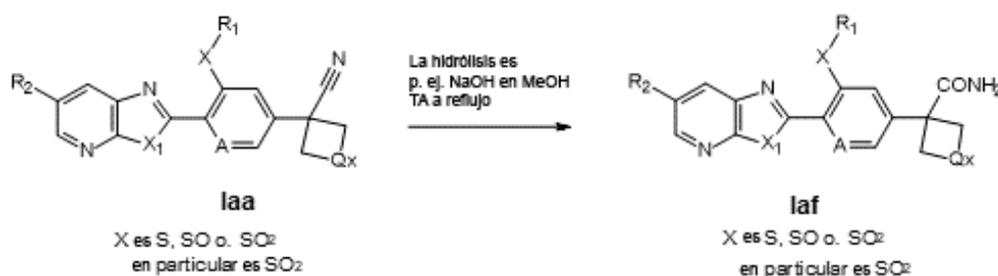
Como se muestra en el esquema 15, el tratamiento de compuestos de fórmula II, donde X es S, SO o SO<sub>2</sub> (en particular SO<sub>2</sub>) y donde A, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define anteriormente, y en que Xb<sub>1</sub> es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo), o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, con trimetilsilil-acetonitrilo TMS-CN, en presencia de fluoruro de cinc (II) ZnF<sub>2</sub> y un catalizador de paladio (0) tal como aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), con un ligando, por ejemplo, Xantphos, en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida DMF a temperaturas entre 100-180°C, opcionalmente bajo calentamiento por microondas, da lugar a compuestos de fórmula Iab, donde X es S, SO o SO<sub>2</sub> (en particular SO<sub>2</sub>). Dicha característica química se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo en *Org. Lett.* 16(24), 6314-6317, 2014. Los compuestos de fórmula Iab se pueden tratar con compuestos de fórmula XXXII, donde Qx es un enlace directo o es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y n es 1, 2 o 3, y en que Xb<sub>10</sub> es un grupo saliente tal como un halógeno (preferentemente cloro, bromo o yodo), en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato potásico K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o carbonato de cesio Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida DMF, acetona o acetonitrilo, a temperaturas entre 0-120°C, para dar compuestos de fórmula Iaa, donde X es S, SO o SO<sub>2</sub> (en particular SO<sub>2</sub>) y donde A, X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define

anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3. Como alternativa, los compuestos de fórmula laa pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula II por tratamiento con compuestos de fórmula XXXIII, donde Qx es como se describe en XXII, en presencia de un catalizador tal como  $Pd_2(dba)_3$ , con un ligando, tal como BINAP, una base fuerte tal como hexametildisilazano de litio LiHMDS, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano THF, a temperaturas entre 30-80°C. Dicha característica química se ha descrito en, por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* 127(45), 15824-15832, 2005.

Los compuestos de fórmula laa se pueden utilizar además para preparar compuestos de fórmula lad (esquema 15). De hecho, los compuestos de fórmula laa, donde X es S, SO o  $SO_2$ , y donde A,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3, pueden hidrolizarse, en condiciones conocidas para los expertos en la técnica (condiciones básicas o ácidas acuosas; por ejemplo, hidróxido de litio o sódico en un disolvente alcohólico tal como metanol, a temperaturas entre 20°C hasta condiciones de reflujo), en compuestos de fórmula lac, donde X es S, SO o  $SO_2$ , y donde A,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3. El tratamiento de los compuestos de fórmula lac con reactivos tales como tetrafluoruro de azufre  $SF_4$  o Fluolead (trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetil fenilazufre), opcionalmente en presencia de fluoruro de hidrógeno HF, a temperaturas entre 20-100°C, da lugar a compuestos de fórmula lad, donde X es S, SO o  $SO_2$ , y donde A,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3.

Los compuestos de fórmula laa también pueden utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula laf (esquema 15a).

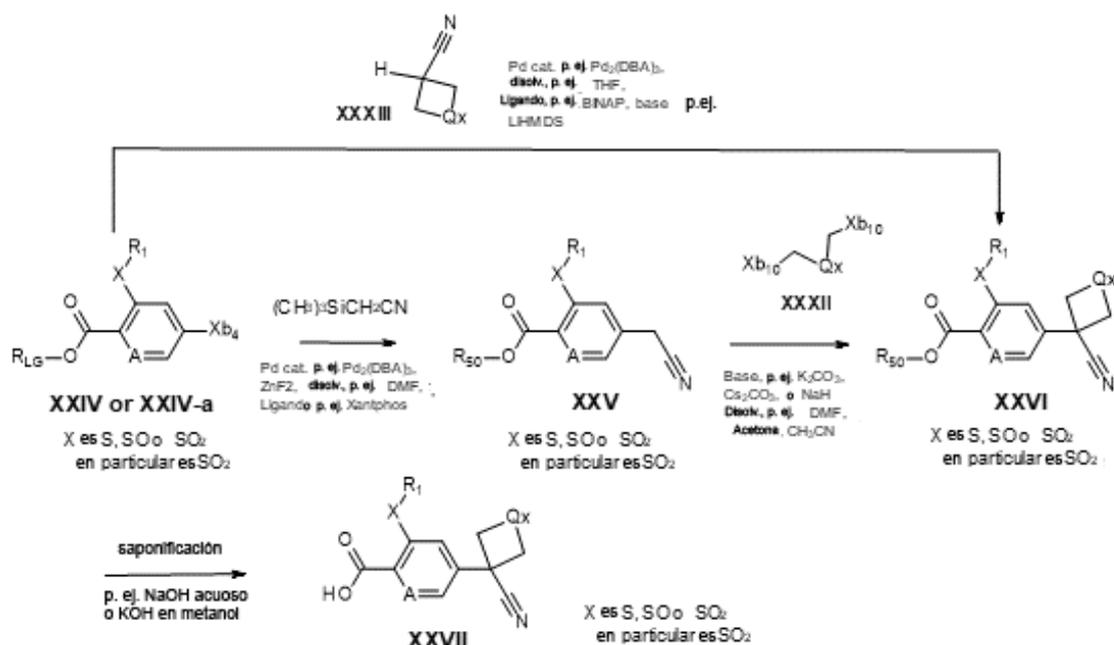
#### Esquema 15a



Como se muestra en el esquema 15a, los compuestos de fórmula laa, donde X es S, SO o  $SO_2$ , y donde A,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3, pueden hidrolizarse, en condiciones conocidas para los expertos en la técnica (condiciones básicas o ácidas acuosas; por ejemplo, hidróxido de litio o sódico en un disolvente alcohólico tal como metanol, a temperaturas entre 20°C hasta condiciones de reflujo; o ácido sulfúrico acuoso, opcionalmente en presencia de a codisolvente, a temperaturas entre 20°C hasta condiciones de reflujo), en compuestos de fórmula laf, donde X es S, SO o  $SO_2$ , y donde A,  $X_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se define anteriormente y en que Qx es un enlace directo o es  $(CH_2)_n$  y n es 1, 2 o 3.

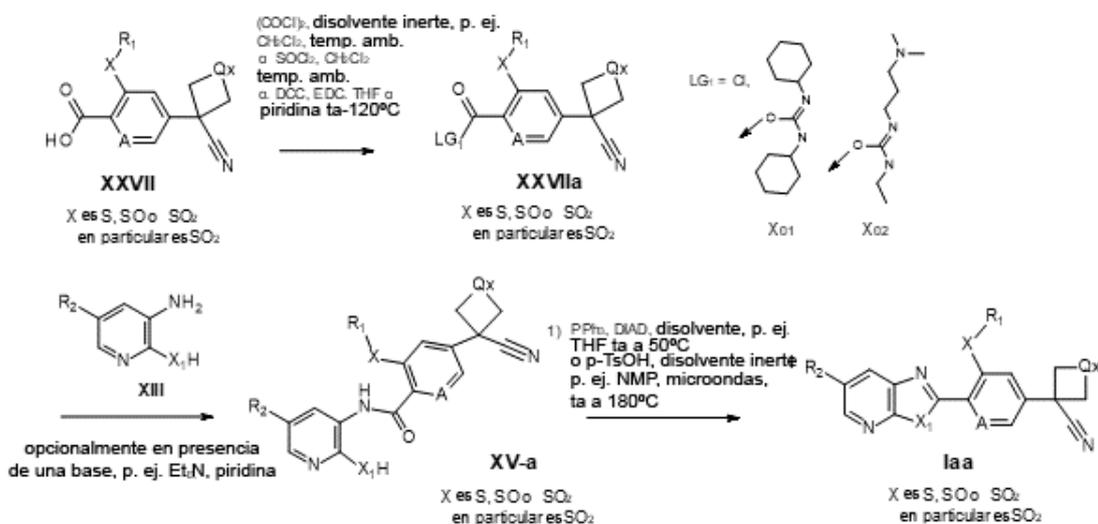
Como alternativa, los compuestos de fórmula laa se pueden preparar según se muestra en los esquemas 16 y 17. Como se muestra en el esquema 16, la característica química usada es idéntica a la descrita en el esquema 15, simplemente los sustratos para las reacciones son diferentes. Por tanto, la reacción de los compuestos XXIV y/o XXIV-a descritos previamente, donde X es S, SO o  $SO_2$  (en particular  $SO_2$ ) y donde A,  $R_1$  son como se define anteriormente, y en que  $Xb_4$  es un halógeno como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo), o un aril- o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, y en que  $R_{LG}$  es alquilo $C_1-C_4$ , con trimetilsilil-acetonitrilo TMS-CN como se describe en el esquema 15, da lugar a compuestos de fórmula XXV, donde X es S, SO o  $SO_2$  (en particular  $SO_2$ ) y donde A,  $R_1$  son como se define anteriormente, y en que  $R_{50}$  es alquilo $C_1-C_4$ . Estos se convierten en compuestos de fórmula XXVI, donde X es S, SO o  $SO_2$  (en particular  $SO_2$ ) y donde Qx, A,  $R_1$  son como se define anteriormente, y en que  $R_{50}$  es alquilo $C_1-C_4$ , por reacción con compuestos de fórmula XXXII como se describe en el esquema 15. Asimismo, los compuestos XXVI pueden prepararse directamente a partir de XXIV y/o XXIV-a por la característica química analizada en el esquema 15 que implica el reactivo XXXIII. Los compuestos de fórmula XXVI se hidrolizan fácilmente por métodos conocidos para los expertos en la técnica, para dar compuestos de fórmula XXVII, donde X es S, SO o  $SO_2$  (en particular  $SO_2$ ) y donde Qx, A,  $R_1$  son como se define anteriormente.

#### Esquema 16

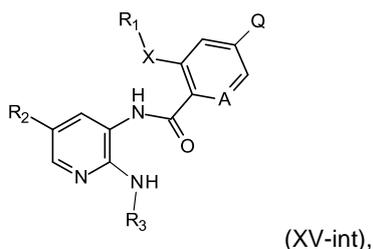


La característica química mostrada en el esquema 17 se ha descrito previamente en detalle (véase, por ejemplo, el esquema 8). Esta característica química implica formar una especie activada XXVIIa, donde X es S, SO o  $\text{SO}_2$  (en particular  $\text{SO}_2$ ) y donde Qx, A,  $\text{R}_1$  son como se define anteriormente, y en que  $\text{LG}_1$  típicamente es cloro, seguido de acoplamiento amida con un compuesto de fórmula XIII, o una sal del mismo, para dar los compuestos de fórmula XV-a. Esos compuestos de fórmula XV-a pueden convertirse, a su vez, en compuestos de fórmula Ia-a por una etapa de deshidratación formal, descrita previamente en el esquema 8. Todas las definiciones de sustituyentes en el esquema 17 son como se describe previamente.

Esquema 17



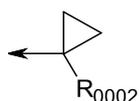
Los compuestos de fórmula XV-int



donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X y A son como se define en la fórmula I anterior, y donde

Q es un grupo

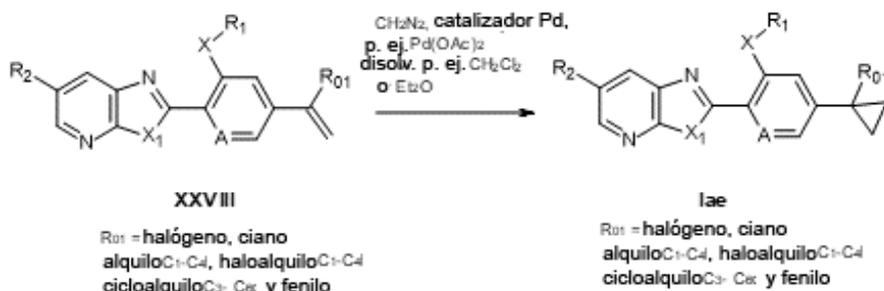


5

donde R<sub>0002</sub> es ciano, son novedosos, especialmente desarrollados para la preparación de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención y, por lo tanto, representan un objetivo adicional de la invención. Las preferencias y métodos preferidos de los sustituyentes de los compuestos de fórmula I también son válidos para los compuestos de fórmula XV-int.

10 Los compuestos de fórmula I, donde Q es cicloalquiloC<sub>3</sub> sustituido, que forman el subgrupo representado por los compuestos de fórmula lae, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XXVIII por las característica química ilustrada en el esquema 18.

Esquema 18

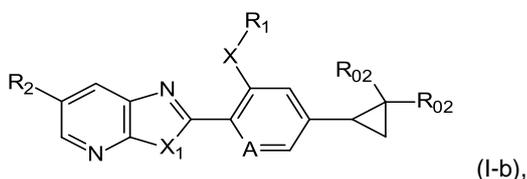


15

20 En el esquema 18, los compuestos de fórmula XXVIII, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub> y A son como se define anteriormente, y en que X es S, SO o SO<sub>2</sub>, y donde R<sub>01</sub> es halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, se tratan con diazometano CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en presencia de un catalizador, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno o éter, a temperatura ambiente o por debajo, para formar compuestos de fórmula lae, donde los sustituyentes son como se define en la fórmula XXVIII. Dicha característica química se ha descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, *Org. Biomol. Chem.* 2, 2471, **2004**, WO03/064418, o *Med. Chem. Letts.*, 4, 514-516, **2013**).

20

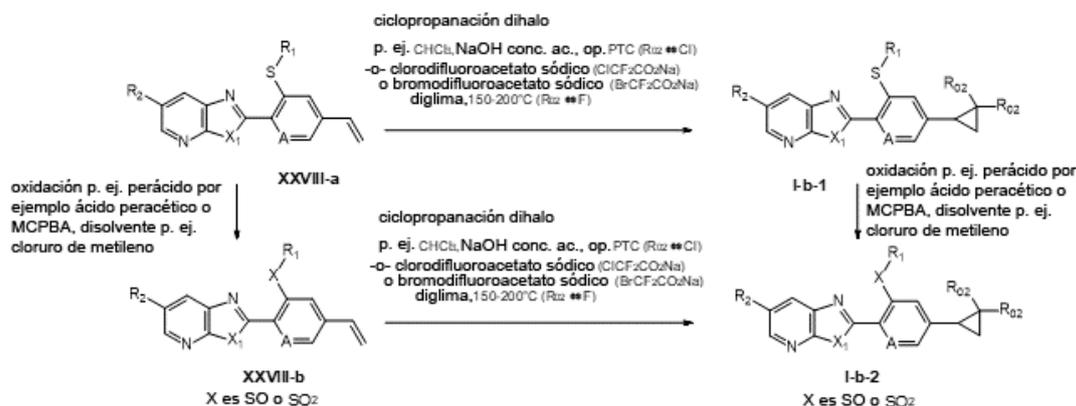
Otro caso particular de compuestos de fórmula I está representado por compuestos de fórmula I-b, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I y Q es un C<sub>3</sub>-cicloalquilo disustituido con halógeno:



25

donde R<sub>02</sub> es halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula I-b-1 (un subconjunto particular de compuestos I-b donde X es S (sulfuro)), donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I y en que R<sub>02</sub> es cloro o bromo,

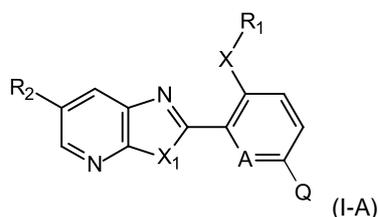


5 pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula XXVIII-a, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I, con cloroformo CHCl<sub>3</sub> o bromoformo CHBr<sub>3</sub> (que posiblemente actúa como reactivo y disolvente) en presencia de hidróxido de sodio o potasio acuoso concentrado, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase PTC tal como, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de trietilbencilamonio, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional tal como diclorometano, preferentemente a temperaturas de aproximadamente 0°C a 30°C. Dicha característica química se ha descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, Science of Synthesis, 34, 245-265, **2006**). Como alternativa, los compuestos de fórmula I-b-1, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I y en que R<sub>02</sub> es flúor, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula XXVIII-a, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se define en la fórmula I, con reactivos tales como clorodifluoroacetato sódico (ClCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na), bromodifluoroacetato sódico (BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na) o trifluoroacetato sódico (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na) en disolventes tales como diglima, tetrahydrofurano, dioxano o dimetoxietano, a temperaturas entre 100 y 200°C (preferentemente en el intervalo de 150-200°C). Dicha característica química se ha descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, Synthesis, 2080-2084, **2010**).

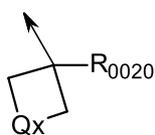
La oxidación de compuestos de fórmula I-b-1, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se define en la fórmula I, y donde R<sub>02</sub> es halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, con un agente oxidante adecuado, en compuestos de fórmula I-b-2, donde A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>1</sub> son como se describe en la fórmula I, y donde R<sub>02</sub> es halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, y en que X es SO o SO<sub>2</sub> puede conseguirse en condiciones ya descritas anteriormente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I-b-2, donde X es SO o SO<sub>2</sub>, pueden prepararse a partir de los compuestos de sulfuro de fórmula XXVIII-a, que implica la misma característica química como se describe anteriormente, pero cambiando el orden de las etapas (es decir, ejecutando la secuencia de XXVIII-a a XXVIII-b a través de oxidación, seguido de una etapa con dihalociclopropanación para formar I-b-2, donde X es SO o SO<sub>2</sub>).

Los procesos de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I donde Q está en la posición 4 descritos anteriormente, así como las descripciones sobre todos los intermedios asociados relevantes (véase el texto, las descripciones y los métodos de preparación anteriormente), puede aplicarse de forma análoga para la preparación de compuestos de fórmula I, donde Q está en la posición 3, posiblemente cambiando el orden de ciertas etapas en una secuencia y adaptando ligeramente las condiciones de reacción de una manera conocida para los expertos en la técnica. En el esquema 19, los compuestos de fórmula I, donde Q está en la posición 3, están representados por los compuestos de fórmula I-A



donde los sustituyentes son como se define como en la fórmula I anterior. Los compuestos de fórmula Iaa-p constituyen un subconjunto particular de compuestos de fórmula I-A, donde Q es un grupo

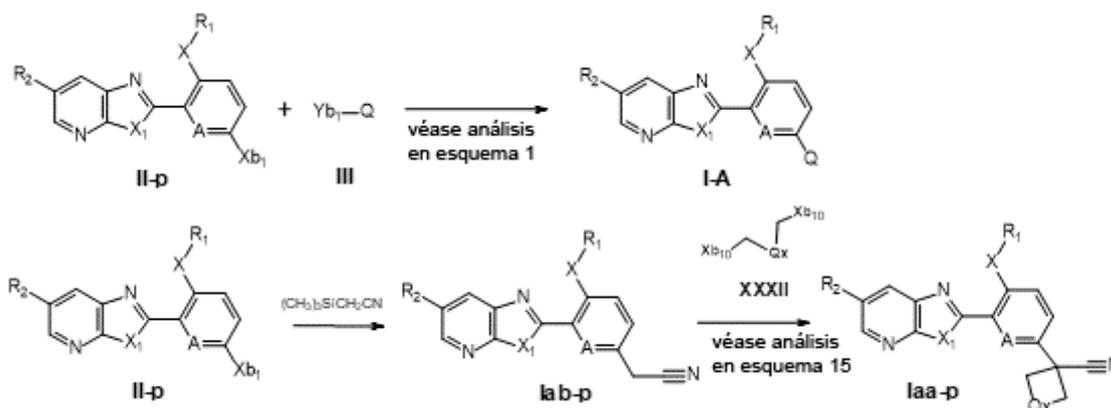


donde R<sub>0020</sub> es ciano y Qx es como se define anteriormente.

Dicha transposición se ilustra en el esquema 19 para la preparación de compuestos de fórmula I-A (respectivamente laa-p) a partir de los intermedios II-p, donde todas las definiciones de los sustituyentes mencionadas previamente también son válidas para los compuestos mostrados.

5

Esquema 19:



Los reactivos pueden hacerse reaccionar en presencia de una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, acetatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o alquilisililamidas, alquilaminas, alquilendiaminas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas *N*-alquiladas o libres, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Algunos ejemplos que se pueden mencionar son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amiduro de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, *tert*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, *N*-ciclohexil-*N,N*-dimetilamina, *N,N*-dietilanilina, piridina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, quinuclidina, *N*-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

10

15

20

Los reactivos se pueden hacer reaccionar entre sí como tales, es decir, sin añadir un 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 lleva a cabo en presencia de una base, las bases que se emplean en exceso, tales como trietilamina, piridina, *N*-metilmorfolina o *N,N*-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente -80°C a aproximadamente +140°C, preferentemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente +100°C, en muchos casos en el intervalo comprendido entre temperatura ambiente y aproximadamente +80°C.

25

Un compuesto de fórmula I puede convertirse 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 otro u otros sustituyentes de acuerdo con la invención.

30

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y 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 según la invención, o pueden reemplazarse una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes según la invención en la misma etapa de reacción.

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

35

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

5 Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden convertir de una forma conocida *per se* en otras sales de los compuestos de fórmula I, sales 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  
10 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.

15 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  
20 sean posibles, y se debe interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

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

Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de forma similar pueden resolverse para obtener los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión  
30 con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, usando éteres corona quirales, donde únicamente un enantiómero forma el complejo, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido alcanfórico, tartárico o málico, o un ácido sulfónico, por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que puede obtenerse de esta manera, por  
35 ejemplo, mediante cristalización fraccionada en función de sus diferentes solubilidades para proporcionar los diastereómeros, de donde puede liberarse el enantiómero deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes básicos.

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

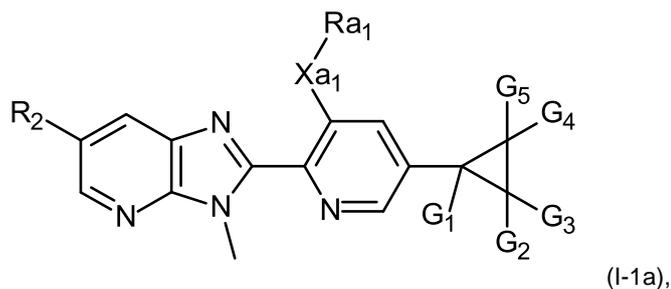
Se pueden preparar *N*-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/urea en presencia de un anhídrido de ácido, p. ej., anhídrido trifluoroacético. Dichas oxidaciones son conocidas a partir de la bibliografía, por ejemplo, en J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 o WO  
45 00/15615.

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

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

Los compuestos de acuerdo con las siguientes tablas 1 a 18 a continuación, pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos. Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos de la invención y muestran compuestos de fórmula I preferidos.

55 Tabla X: Esta tabla divulga 18 definiciones de sustituyentes X.001 a X.018 de fórmula I-1a:



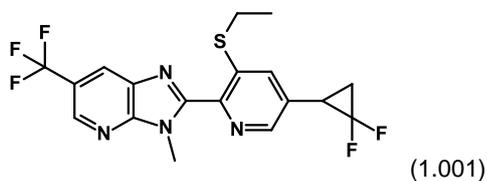
donde Ra<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define a continuación:

Tabla X:

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>1</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
X.001	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F	H	H
X.002	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H
X.003	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
X.004	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
X.005	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H
X.006	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H
X.007	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
X.008	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
X.009	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	H	H	H	H
X.010	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	H	H	H	H
X.011	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
X.012	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H	H
X.013	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	ciclo-C <sub>3</sub>	H	H	H
X.014	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	H
X.015	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Cl-Ph	H
X.016	SCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
X.017	S(O)CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
X.018	S(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H

y los *N*-óxidos de los compuestos de la tabla X. Ph representa el grupo fenilo, ciclo-C<sub>3</sub> es el grupo ciclopropilo.

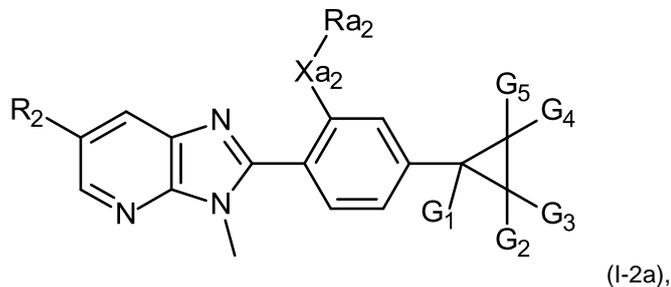
- 5 **Tabla 1:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 1.001 a 1.018 de fórmula I-1a, donde Xa<sub>1</sub> es S, y Ra<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se describe en la Tabla X. Por ejemplo, el compuesto No. 1.001 presenta la siguiente estructura:



**Tabla 2:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 2.001 a 2.018 de fórmula I-1a, donde Xa<sub>1</sub> es SO, y Ra<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la Tabla X.

**Tabla 3:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 3.001 a 3.018 de fórmula I-1a, donde Xa<sub>1</sub> es SO<sub>2</sub>, y Ra<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la Tabla X.

**Tabla Y:** Esta tabla divulga 18 definiciones de sustituyentes Y.001 a Y.018 de fórmula I-2a:



5 donde Ra<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define a continuación:

**Tabla Y:**

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>2</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
Y.001	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F	H	H
Y.002	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H
Y.003	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
Y.004	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
Y.005	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H
Y.006	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H
Y.007	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
Y.008	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
Y.009	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	H	H	H	H
Y.010	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	H	H	H	H
Y.011	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
Y.012	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H	H
Y.013	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	ciclo-C <sub>3</sub>	H	H	H
Y.014	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	H
Y.015	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Cl-Ph	H
Y.016	SCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
Y.017	S(O)CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
Y.018	S(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H

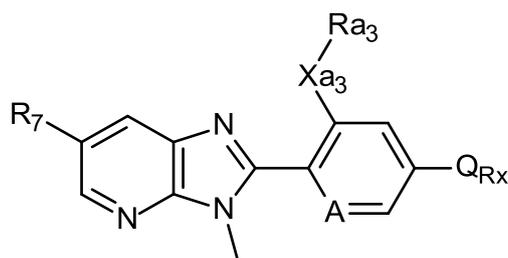
y los N-óxidos de los compuestos de la tabla Y. Ph representa el grupo fenilo, ciclo-C<sub>3</sub> es el grupo ciclopropilo.

**Tabla 4:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 4.001 a 4.018 de fórmula I-2a, donde Xa<sub>2</sub> es S, y Ra<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la Tabla Y.

10 **Tabla 5:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 5.001 a 5.018 de fórmula I-2a, donde Xa<sub>2</sub> es SO, y Ra<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la Tabla Y.

**Tabla 6:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 6.001 a 6.018 de fórmula I-2a, donde Xa<sub>2</sub> es SO<sub>2</sub>, y Ra<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la Tabla Y.

Tabla Z: Esta tabla divulga 6 definiciones de sustituyentes Z.001 a Z.006 de fórmula I-3a:



(I-3a),

donde A, Ra<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> y QR<sub>x</sub> son como se define a continuación:

Tabla Z:

Comp. N.º	R <sub>7</sub>	A	Ra <sub>3</sub>	QR <sub>x</sub>
Z.001	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C4
Z.002	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C5
Z.003	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C6
Z.004	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C4
Z.005	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C5
Z.006	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C6

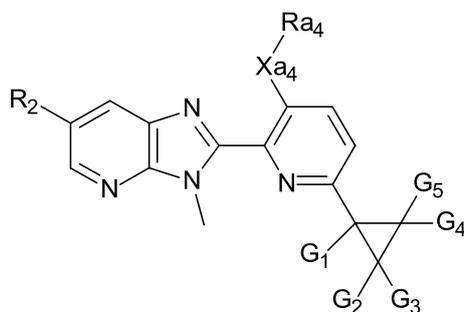
- 5 y los *N*-óxidos de los compuestos de la tabla Z. Ciclo-C4 representa el grupo ciclobutilo, ciclo-C5 es el grupo ciclopentilo y ciclo-C6 es el grupo ciclohexilo.

Tabla 7: Esta tabla divulga los 6 compuestos 7.001 a 7.006 de fórmula I-3a, donde Xa<sub>3</sub> es S, y Ra<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, A y QR<sub>x</sub> son como se define en la tabla Z.

- 10 Tabla 8: Esta tabla divulga los 6 compuestos 8.001 a 8.006 de fórmula I-3a, donde Xa<sub>3</sub> es SO, y Ra<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, A y QR<sub>x</sub> son como se define en la tabla Z.

Tabla 9: Esta tabla divulga los 6 compuestos 9.001 a 9.006 de fórmula I-3a, donde Xa<sub>3</sub> es SO<sub>2</sub>, y Ra<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, A y QR<sub>x</sub> son como se define en la tabla Z.

Tabla U: Esta tabla divulga 18 definiciones de sustituyentes U.001 a U.018 de fórmula I-4a:



(I-4a),

- 15 donde Ra<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define a continuación:

Tabla U:

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>4</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
U.001	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F	H	H
U.002	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>4</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
U.003	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
U.004	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
U.005	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H
U.006	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H
U.007	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
U.008	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
U.009	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	H	H	H	H
U.010	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	H	H	H	H
U.011	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
U.012	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H	H
U.013	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	ciclo-C3	H	H	H
U.014	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	H
U.015	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Cl-Ph	H
U.016	SCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
U.017	S(O)CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
U.018	S(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H

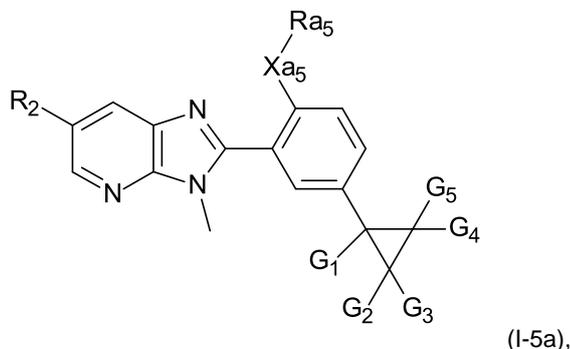
y los *N*-óxidos de los compuestos de la tabla U. Ph representa el grupo fenilo, ciclo-C3 es el grupo ciclopropilo.

**Tabla 10:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 10.001 a 10.018 de fórmula I-4a, donde Xa<sub>4</sub> es S y Ra<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla U.

5 **Tabla 11:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 11.001 a 11.018 de fórmula I-4a, donde Xa<sub>4</sub> es SO y Ra<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla U.

**Tabla 12:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 12.001 a 12.018 de fórmula I-4a, donde Xa<sub>4</sub> es SO<sub>2</sub> y Ra<sub>4</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla U.

**Tabla V:** Esta tabla divulga 18 definiciones de sustituyentes V.001 a V.018 de fórmula I-5a:



10 donde Ra<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define a continuación:

**Tabla V:**

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>5</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
V.001	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	F	F	H	H

Comp. N.º	R <sub>2</sub>	Ra <sub>5</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>	G <sub>4</sub>	G <sub>5</sub>
V.002	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H
V.003	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
V.004	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
V.005	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H
V.006	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	H
V.007	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
V.008	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H
V.009	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	H	H	H	H
V.010	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	H	H	H	H
V.011	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H
V.012	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	H	H	H
V.013	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	ciclo-C <sub>3</sub>	H	H	H
V.014	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Ph	H	H
V.015	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Cl-Ph	H
V.016	SCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
V.017	S(O)CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
V.018	S(O) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H

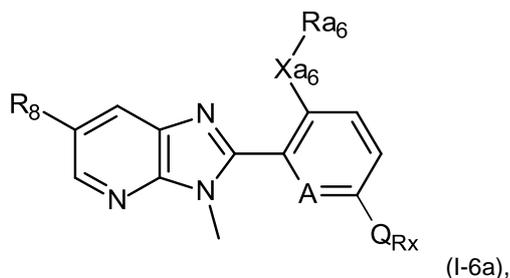
y los N-óxidos de los compuestos de la tabla V. Ph representa el grupo fenilo, ciclo-C<sub>3</sub> es el grupo ciclopropilo.

**Tabla 13:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 13.001 a 13.018 de fórmula I-5a, donde Xa<sub>5</sub> es S y Ra<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla V.

5 **Tabla 14:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 14.001 a 14.018 de fórmula I-5a, donde Xa<sub>5</sub> es SO y Ra<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla V.

**Tabla 15:** Esta tabla divulga los 18 compuestos 15.001 a 15.018 de fórmula I-5a, donde Xa<sub>5</sub> es SO<sub>2</sub> y Ra<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub> y G<sub>5</sub> son como se define en la tabla V.

**Tabla W:** Esta tabla divulga 6 definiciones de sustituyentes W.001 a W.018 de fórmula I-6a:



10 donde A, Ra<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y QR<sub>x</sub> son como se define a continuación:

**Tabla W:**

Comp. N.º	R <sub>8</sub>	A	Ra <sub>6</sub>	QR <sub>x</sub>
W.001	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C <sub>4</sub>
W.002	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C <sub>5</sub>

Comp. N.º	R <sub>8</sub>	A	Ra <sub>6</sub>	Q <sub>Rx</sub>
W.003	CF <sub>3</sub>	N	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C6
W.004	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C4
W.005	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C5
W.006	CF <sub>3</sub>	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclo-C6

y los *N*-óxidos de los compuestos de la tabla W. Ciclo-C4 representa el grupo ciclobutilo, ciclo-C5 es el grupo ciclopentilo y ciclo-C6 es el grupo ciclohexilo.

**Tabla 16:** Esta tabla divulga los 6 compuestos 16.001 a 16.006 de fórmula I-6a, donde Xa<sub>6</sub> es S, y Ra<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, A y Q<sub>Rx</sub> son como se define en la tabla W.

- 5 **Tabla 17:** Esta tabla divulga los 6 compuestos 17.001 a 17.006 de fórmula I-6a, donde Xa<sub>6</sub> es SO, y Ra<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, A y Q<sub>Rx</sub> son como se define en la tabla W.

**Tabla 18:** Esta tabla divulga los 6 compuestos 18.001 a 18.006 de fórmula I-6a, donde Xa<sub>6</sub> es SO<sub>2</sub>, y Ra<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, A y Q<sub>Rx</sub> son como se define en la tabla W.

- 10 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 ingredientes activos de acuerdo con la invención actúan contra todas las fases del desarrollo o individuales de plagas de animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden *Acarina*. La actividad insecticida o acaricida de los componentes activos según la invención puede manifestarse directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar o bien inmediatamente o bien solo después de que haya transcurrido algo de tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión.

Algunos ejemplos de las plagas animales mencionadas previamente son:

del orden *Acarina*, por ejemplo,

- 20 *Acalitus* spp, *Aculus* spp, *Acaricalus* spp, *Aceria* spp, *Acarus* siro, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia* spp, *Calipitimerus* 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.,  
25 *Stenotarsonemus* spp, *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

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

del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

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

del orden *Diptera*, por ejemplo,

- 40 *Aedes* spp., *Anopheles* spp, *Antherigona soccata*, *Bactrocea oleae*, *Bibio hortulanus*, *Bradysia* spp, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis* spp., *Chrysomyia* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus* spp., *Delia* spp, *Drosophila 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, *Sciara* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp. y *Tipula* spp.;

del orden *Hemiptera*, por ejemplo,

5 Acanthocoris scabrator, Acrosternum spp, Adelphocoris lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina, Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis, Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp, Euchistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys, Horcias nobilellus, Leptocoris spp., Lygus spp, Margarodes 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;

10 Acyrthosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera, Agonosцена targionii, Aleurodicus spp, Aleurocanthus spp, Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae, Amarasca biguttula, Amritodus atkinsoni, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Aulacorthum solani, Bactericera cockerelli, Bemisia spp, Brachycaudus spp, Brevicoryne brassicae, Cacopsylla spp, Cavariella aegopodii Scop., Ceroplaster spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Cicadella spp, Cofana spectra, Cryptomyzus spp, Cicadulina spp, Coccus hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp, Diaphorina citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp, Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Glycaspis brimblecombei, Hyadaphis pseudobrassicae, Hyalopterus spp, Hyperomyzus pallidus, Idioscopus clypealis, Jacobiasca lybica, Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum spp., Mahanarva spp, Metcalfa pruinosa, Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus spp., Neotoxoptera sp, Nephrotettix spp., Nilaparvata spp., Nippolachnus piri Mats, Odonaspis ruthae, Oregma lanigera Zehnter, Parabemisia myricae, Paratrioza cockerelli, Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Perkinsiella spp, Phorodon humuli, Phylloxera spp, Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Pseudatomoscelis seriatus, Psylla spp., Pulvinaria aethiopia, 20 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, Trioza erytrae , Unaspis citri, Zyginia flammigera, Zyginidia scutellaris, ;

del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,

25 Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Pogonomyrmex spp, Slenopsis invicta, Solenopsis spp. y Vespa spp.;

del orden *Isoptera*, por ejemplo,

Coptotermes spp, Cornitermes cumulans, Incisitermes spp, Macrotermes spp, Mastotermes spp, Microtermes spp, Reticulitermes spp.; Solenopsis geminate

30 del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

35 Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatilis, 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., Cochyliis 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 zinckenella, Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia jaculiferia, Grapholita spp., Hedyia nubiferana, Heliopsis spp., Hellula undalis, Herpetogramma spp, Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Lasmopalpus lignosellus, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., 40 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., 45 Trichoplusia ni, Tuta absoluta, y Yponomeuta spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

Damalinea spp. y Trichodectes spp.;

del orden *Orthoptera*, por ejemplo,

50 Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla, Periplaneta spp. , Scapteriscus spp, y Schistocerca spp.;

del orden *Psocoptera*, por ejemplo,

Liposcelis spp.;

del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,

Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla cheopis;

del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,

*Calliothrips phaseoli*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips* spp., *Parthenothrips* spp., *Scirtothrips aurantii*, *Sericothrips variabilis*, *Taeniothrips* spp., *Thrips* spp;

del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.

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

10 Los cultivos diana adecuados son, en particular, cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha tal como remolacha azucarera o forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta con hueso o bayas, tal como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, frutillas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos tales como judías, lentejas, arvejas o soja; cultivos oleosos tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o manís; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; 15 plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas o pimientos morrones; lauráceas tales como palta, canela o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia de los plátanos y plantas productoras de látex.

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

25 Los cultivos diana adecuados son, en particular, cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha tal como remolacha azucarera o forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta con hueso o bayas, tal como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, frutillas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos tales como judías, lentejas, arvejas o soja; cultivos oleosos tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o manís; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; 30 plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas o pimientos morrones; lauráceas tales como palta, canela o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia de los plátanos y plantas productoras de látex.

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

35 Por ejemplo, la invención puede utilizarse en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (por ejemplo *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubéreux*), *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *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*, *Impatiens* spp. (*I. Walleriana*), *Iresines* spp., *Kalanchoe* spp., *Lantana camara*, *Lavatera trimestris*, *Leonotis leonurus*, *Lilium* spp., *Mesembryanthemum* spp., *Mimulus* spp., *Monarda* spp., *Nemesia* spp., *Tagetes* spp., *Dianthus* spp. (clavel), *Canna* spp., *Oxalis* spp., *Bellis* spp., *Pelargonium* spp. (*P. peltatum*, *P. Zonale*), 45 *Viola* spp. (pensamiento), *Petunia* spp., *Phlox* spp., *Plectranthus* spp., *Poinsettia* spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P. tricuspidata*), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron* spp., *Rosa* spp. (rosa), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp., *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*, *Sedum* spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp., *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. y otras plantas de jardín.

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

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

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

En un aspecto adicional, la invención también puede referirse a un método de control del daño a las plantas y partes de las mismas por nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendoparasitarios y ectoparasitarios), especialmente nematodos parasitarios de plantas tales como nematodos de los nudos de raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nematodos de agallas de semillas, especies de *Anguina*; nematodos de tallo y foliares, especies de *Aphelenchoides*; nematodos de picadura, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos de anillo, especies de *Criconema*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconema*; nematodos de tallo y bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de punzón, especies de *Dolichodorus*; nematodos de espiral, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de vaina y envolventes, especies de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especies de *Hoploaimus*; nematodos falsos de nudo de raíz, especies de *Nacobbus*; nematodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos alfiler, especies de *Pratylenchus*; nematodos de lesiones, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nematodos excavadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies de *Rotylenchus*; especies de *Scutellonema*; nematodos de raíz corta y gruesa, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrichodorus*; nematodos que causan atrofia, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos daga, especies de *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parásitos de plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

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

Se debe sobreentender 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*.

Las toxinas que pueden expresarse por estas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como  $\delta$ -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 de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas vegetales tales como lectinas de guisantes, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serina proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que inactivan ribosomas (*RIP*, por sus siglas en inglés) tales como ricina, *RIP* del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroide-UDP-glicosiltransferasa, colesterol oxidasa, inhibidores de la ecdisona, *HMG-CoA-reductasa*, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbena sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención, debe entenderse por  $\delta$ -endotoxinas, por ejemplo, *Cry1Ab*, *Cry1Ac*, *Cry1F*, *Cry1Fa2*, *Cry2Ab*, *Cry3A*, *Cry3Bb1* o *Cry9C*, o proteínas insecticidas vegetativas (*Vip*), por ejemplo, *Vip1*, *Vip2*, *Vip3* o *Vip3A*, explícitamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se

5 producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (remítase, por ejemplo, al documento WO 02/15701). Existe constancia de toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas artificiales en la toxina, como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (remítase al documento WO 03/018810).

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

10 Los procesos para preparar estas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica 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 90/13651.

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

20 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. Algunos ejemplos de estas plantas son: 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 tolerante a glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo de barrenador del maíz (CB) Bt11) y Protecta®.

Otros ejemplos de tales cultivos transgénicos son:

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

35 2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del 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.

40 3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Consiste en maíz que se ha modificado para que sea resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de la proteasa catepsina G. La preparación de estas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.

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

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

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Consiste en maíz modificado genéticamente para que exprese la proteína Cry1F, con el fin de obtener resistencia a determinados insectos lepidópteros, y para que exprese la proteína PAT, con el fin de lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

50 7. **Maíz NK603 x MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas cultivadas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 x MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*, la cual confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus*

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

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

- 5 Debe comprenderse que el término “cultivos” también incluye plantas cultivadas que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis” (PRP, véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225). Algunos ejemplos de estas sustancias antipatógenas y de plantas transgénicas capaces de sintetizar estas sustancias antipatógenas se describen, por ejemplo, en EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los expertos en la técnica generalmente conocen los métodos para producir tales plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Los cultivos también pueden modificarse para resistencia potenciada a patógenos fúngicos (por ejemplo, Fusarium, Anthracnose o Phytophthora), bacterianos (por ejemplo, Pseudomonas) o víricos (por ejemplo, virus del enrollamiento de la hoja de la patata, virus del bronceado del tomate, virus del mosaico del pepino).

- 15 Los cultivos también incluyen aquellos que presentan una resistencia mejorada frente a nematodos tales como el nematodo que induce quistes en la soja.

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

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

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

- 35 La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros portadores de enfermedades; remítase también a [http://www.who.int/malaria/vector\\_control/irs/en/](http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/)). En una realización, el método para controlar plagas comprende aplicar las composiciones de la invención a las plagas diana, a su ubicación o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS (siglas en inglés de pulverización residual de interiores) de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención. En otra realización, se contempla la aplicación de dichas composiciones a un sustrato tal como un material de tipo tela o no tejido en forma de (o que puede emplearse para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

- 40 En una realización, el método para controlar dichas plagas comprende aplicar una cantidad eficaz como pesticida de las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o sustrato, con el fin de proporcionar una actividad pesticida residual eficaz en la superficie o sustrato. Una aplicación del mismo tipo puede realizarse aplicando la composición pesticida de la invención con brocha, rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención para proporcionar una actividad pesticida residual eficaz en la superficie. En otra realización, se contempla la aplicación de dichas composiciones para el control residual de plagas en un sustrato tal como un material de tipo tela en forma de (o que puede emplearse para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

- 50 Los sustratos, incluidos los materiales de tipo tela, no tejidos o las mallas, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana, o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrilo o similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento textil son conocidos, por ejemplo, los documentos WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO 2005113886 o WO 2007/090739.

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

En el campo del tratamiento de árboles mediante inyecciones al tronco, los compuestos según la presente invención son especialmente adecuados para combatir los insectos barrenadores de madera del orden de los lepidópteros, tal como se menciona anteriormente, y del orden de los coleópteros, especialmente para combatir los barrenadores de madera que figuran en las siguientes tablas A y B:

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

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambycidae	<i>Anoplura glabripennis</i>	Maderas duras
Scolytidae	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

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

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
	<i>Agrilus politus</i>	Sauce, Arce
	<i>Agrilus sayi</i>	Baya, <i>Comptonia</i>
	<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzana, Pera, Arándano, Amelanchier, Espino blanco
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzana, Damasco, Haya, Arce negundo, Cereza, Castaña, Grosella, Olmo, Espino blanco, Almez, Nogal americano, Castaño de indias, Tilo, Arce, Fresno de Montaña, Roble, Pecán, Pera, Durazno, Caqui, Ciruela, Álamo, Membrillo, Ciclamor, Amelanchier, Sicomoro, Nuez, Sauce
	<i>Texania campestris</i>	Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicamoro, Sauce, Álamo amarillo
Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza de cerezo, Roble de agua, Sicamoro
	<i>Goes tigrinus</i>	Roble
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Fresno, Nogal americano, Roble, Nuez, Abedul, Haya, Arce, Carpe lupulino del este, Cornejo, Caqui, Ciclamor, Acebo, Almez, Falsa Acacia, Acacia de tres espinas, Álamo amarillo, Castaño, Naranja de Luisiana, Sassafras, Lila, Caoba de la montaña, Pera, Cereza, Ciruela, Durazno, Manzana, Olmo, Tilo americano, Liquidámbar
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Higo, Aliso, Mora, Sauce, Almez occidental
	<i>Oberea ocellata</i>	Zumaque, Manzana, Durazno, Ciruela, Pera, Grosella, Mora
	<i>Oberea tripunctata</i>	Cornejo, Viburnum, Olmo, Oxidandro, Arándano, Rododendro, Azaleas, Laurel, Álamo, Sauce, Mora
	<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, Pecán, Caqui, Olmo, Oxidandro, Tilo americano, Acacia de tres espinas, Cornejo, Eucalipto, Roble, Almez, Arce, Árboles frutales
	<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
	<i>Strophiona nitens</i>	Castaño, Roble, Nogal americano, Nuez, Haya, Arce
Scolytidae	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Durazno, Pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Durazno, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña
	<i>Pseudopityophthorus pruinosis</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
Sesiidae	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Durazno, Ciruela, Nectarina, Cereza, Damasco, Almendra, Cereza negra
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Durazno, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Nyssa
	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzana, Nispero, <i>Physocarpus</i> , Baya
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Uva

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

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

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

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

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

Algunos ejemplos de dichos parásitos son:

Del orden Anoplurida: Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp. y Phtirus spp., Solenopotes spp..

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

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

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

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

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

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

- 20 De los órdenes actinédidos (*Prostigmata*) y acarídidos (*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 según 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.

- 25 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse, 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., Apathe monachus, Bostrychus capucinus, Heterobostrychus brunneus, Sinoxylon spec. y Dinoderus minutus, y también himenópteros tales como Sirex juvencus, Urocerus gigas, Urocerus taignus y Urocerus augur, y termitas tales  
30 como Kaloterme flavicollis, Cryptoterme brevis, Heteroterme indicola, Reticuliterme flavipes, Reticuliterme santonensis, Reticuliterme lucifugus, Mastoterme darwiniensis, Zootermopsis nevadensis y Coptoterme formosanus, y pececillos de plata tales como Lepisma saccharina.

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

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

- 50 Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite liberar los principios activos en el entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro comprendido entre 0.1 y 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  
55 partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas encapsulantes

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

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones de acuerdo con la invención son conocidos *per se*. Como portadores líquidos se pueden utilizar: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídridos de ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico del dietilenglicol, éter etílico del dietilenglicol, éter metílico del dietilenglicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico del 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 del etilenglicol, éter metílico del 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, cetona isoamil metílica, cetona isobutil metílica, 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 del 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 del propilenglicol, éter metílico del dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.

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

Pueden utilizarse convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un portador antes de ser utilizadas. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas, y se pueden utilizar como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamónio; sales de alquilarilsulfonatos, tales como dodecibencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquileo, tales como nonilfenol etoxilado; productos de adición de alcohol/óxido de alquileo, tales como alcohol tridecílico etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de tipo mono- y dialquifosfato; y además otras sustancias descritas, p. ej., en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey (1981).

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

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10%, en función de la mezcla que se va a aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos de los derivados oleosos se describen en *Compendium of Herbicide Adjuvants*, 10.<sup>a</sup> edición, Southern Illinois University, 2010.

Las composiciones de la invención comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante

de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales pueden formularse preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

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

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

Concentrados emulsionables:

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

Polvos:

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

Concentrados en suspensión:

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

20 Polvos humectables:

- componente activo: de un 0.5 a un 90%, preferentemente de un 1 a un 80%  
 agente tensioactivo: de un 0.5 a un 20%, preferentemente de un 1 a un 15%  
 portador sólido: de un 5 a un 95%, preferentemente de un 15 a un 90%

Gránulos:

- 25 componente activo: de un 0.1 a un 30%, preferentemente de un 0.1 a un 15%  
 portador sólido: de un 99.5 a un 70%, preferentemente de un 97 a un 85%

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención adicionalmente pero sin limitarla.

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

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

30

## ES 2 813 952 T3

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

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

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

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

<u>Polvos</u>	a)	b)	c)
principios activos	5 %	6 %	4 %
talco	95 %	-	-
caolín	-	94 %	-
relleno mineral	-	-	96 %

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

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

10

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.

<u>Gránulos recubiertos</u>	
principios activos	8 %

## ES 2 813 952 T3

polietilenglicol (peso molecular 200)	3 %
caolín	89 %

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

### Concentrado en suspensión

componentes activos	40 %
propilenglicol	10 %
éter polietilenglicólico del nonilfenol (15 mol de óxido de etileno)	6 %
lignosulfonato de sodio	10 %
carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	1 %
agua	32 %

5

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

### 10 Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

componentes activos	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero de butanol PO/EO	2 %
Tristirenefenol con 10-20 moles de EO	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0.5 %
sal cálcica de pigmento monoazo	5 %
aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)	0.2 %
agua	45.3 %

15

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

### Suspensión de cápsulas de liberación lenta

20

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). Se emulsiona esta mezcla en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene 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 cápsulas obtenida se estabiliza añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de las cápsulas es de 8-15 micras. La formulación resultante se aplica a las semillas como una suspensión acuosa en un equipo adecuado para dicho fin.

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

Ejemplos preparatorios:

10 "Pf" significa punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las medidas de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un espectrómetro Brucker de 400 MHz, los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con respecto a un patrón de TMS. Los espectros se midieron en disolventes deuterados tal como se indica. Se utilizó uno cualquiera de los métodos de LCMS o de GCMS a continuación para caracterizar los compuestos. Los valores de LCMS característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención ("R<sub>t</sub>", registrado en minutos) y el ion molecular medido (M+H)<sup>+</sup>.

15 Métodos de LCMS y GCMS:

Método 1 (LCMS/MS-API 2000/Q trap)

20 Espectrómetro de masas API 2000 de Applied Biosystems (espectrómetro de masas de cuadrupolo único); método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos. Capilar (kV) 5.5, DP (V) 50.00, potencial de entrada (V) 10, potencial de enfoque (V) 400, temperatura de la fuente (°C) 200, gas 1 de la fuente de iones (Psi) 40, gas 2 de la fuente de iones (Psi) 50, gas de cortina (Psi) 40; intervalo de masa: 100 a 800 amu; intervalo de longitud de onda UV (nm): 220 a 260; tipo de columna: Zorbax Extend C18; longitud de columna: 50 mm; Diámetro interno de la columna: 4.6 mm; Tamaño de partícula: 5 micras

instrumento Shimadzu Prominace con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

(Disolvente A: NH<sub>4</sub>OAc 10 mM en agua y disolvente B: Acetonitrilo)

25 Caudal: 1.2 ml/min

TIEMPO	MÓDULO	% A (tampón)	% B (CH <sub>3</sub> CN)
0.01	Bombas	90	10
1.50	Bombas	70	30
3.00	Bombas	10	90
4.00	Bombas	10	90
5.00	Bombas	90	10
5.10	Controlador del sistema	Parada	

Método 2 (UPLC1)

Espectrómetro de masas ACQUITY SQD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único);

30 Método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos. Capilar (kV) 3.00, cono (V) 40.00, extractor (V) 3.00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 400, flujo de gas del cono (l/h) 50, flujo de gas de desolvatación (l/h) 750; intervalo de masa: 100 a 800 Da; intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210 a 400; caudal: 1.5 ml/min; tipo de columna: Resteck; longitud de columna: 30 mm; Diámetro interno de la columna: 2.1 mm; Tamaño de partícula: 1.8 micras; Temperatura: 50°C.

Método ACQUITY UPLC de Waters con las siguientes condiciones de gradiente de HPLC

35 (Disolvente A: ácido fórmico al 0.05% en agua y disolvente B: Acetonitrilo)

TIEMPO	MÓDULO	% A (tampón)	% B (CH <sub>3</sub> CN)
0.00	Bombas	98	2

0.75	Bombas	98	2
1.00	Bombas	90	10
2.00	Bombas	2	98
2.25	Bombas	2	98
2.90	Bombas	98	2
3.00	Bombas	98	2

**Método 3:**

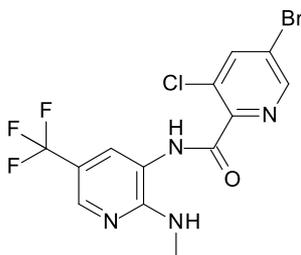
Se registraron los espectros en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150°C, temperatura de desolvatación: 350°C, flujo de gas del cono: 0 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h; intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp.: 60°C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 0 min 0% de B, 100% de A; 1.2-1.5 min 100% de B; Flujo (ml/min): 0.85.

**Método 4:**

Los análisis de GCMS se realizaron con un instrumento Thermo Electron donde un cromatógrafo de gases TRACE GC ULTRA (dotado de una columna Zebron Phenomenex ZB-5ms 15 m, diam: 0.25 mm, 0.25 µm; flujo de H<sub>2</sub>: 1.2 ml/min, temperatura del inyector: 250°C; temperatura del detector: 220°C; método: inicio a 70°C, a continuación 25°C/min hasta 320°C, se mantiene 2 min a 320°C) se conectó a un espectrómetro de masas DSQ que caracterizaba los compuestos por ionización de electrones (EI).

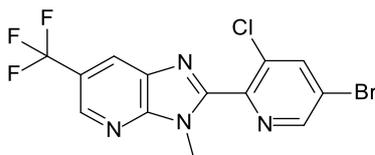
**EJEMPLO P1: Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto P1):**

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-cloro-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida:



A una solución agitada de ácido 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carboxílico (1 g, 4.22 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1.0 ml, 12.68 mmol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a 0°C. Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el cloruro de 5-bromo-3-cloro-piridin-2-carbonilo en bruto. Este material en bruto se disolvió en diclorometano y se añadió gota a gota a una solución de N2-metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina (0.88 g, 4.65 mmol) y trietilamina (0.71 ml, 5.07 mmol) en diclorometano at 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida combinada (gradiente 20-40% de acetato de etilo en hexano) para producir 5-bromo-3-cloro-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida como un sólido blanquecino (1.0 g). LCMS (método 1): 409/411/413 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 3.45 min.

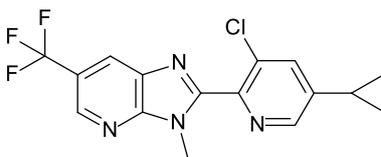
Etapa 2: Preparación de 2-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina:



A una solución agitada de 5-bromo-3-cloro-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida (500 mg, 1.2 mmol) en xileno (5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (930 mg, 4.88 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se controló por TLC y después de la conversión máxima del material de partida, la mezcla se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida combinada (gradiente 5-15% de acetato de etilo en hexano) para dar 2-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina como un sólido blanquecino (200 mg). LCMS (método 1): 391/393/395 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 3.63 min.

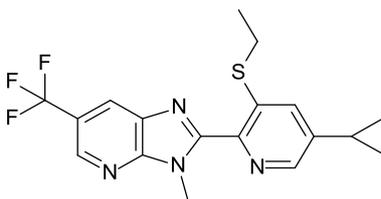
10 Etapa 3: Preparación de 2-(3-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo

[4,5-b]piridina:



15 A una solución agitada de 2-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina (2 g, 5.1 mmol) en tolueno (40 ml; desgasificar la solución con N<sub>2</sub> durante 15 minutos) se añadió ácido ciclopropilborónico (790 mg, 9.19 mmol), triciclohexilfosfina (573 mg, 2.04 mmol), fosfato de potasio K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.3 g, 20.4 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N<sub>2</sub> durante 10 minutos antes de añadir acetato de paladio (II) Pd(OAc)<sub>2</sub> (57 mg, 0.25 mmol) y agua (3.0 ml). Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta condiciones de reflujo y la agitación se continuó durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente 10-15% de acetato de etilo en hexano) para producir 2-(3-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina como un sólido blanquecino (510 mg). LCMS (método 1): 353/355 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 3.63 min.

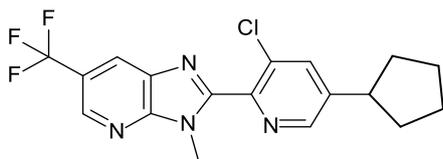
25 Etapa 4: Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto P1):



30 A una solución agitada de 2-(3-cloro-5-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina (300 mg, 0.85 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió etanotiolato sódico (143 mg, 1.7 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta reflujo y la agitación se continuó durante 6 horas. La reacción se controló por LC-MS y después de completarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se trituró usando éter dietílico al 10% en hexano, se filtró y se secó para dar 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto del título P1) como un sólido blanquecino (90 mg), pf 119-121°C. LCMS (método 1): 379 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 3.76 min.

35 EJEMPLO P2: Preparación de 2-(5-ciclopentil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto P2):

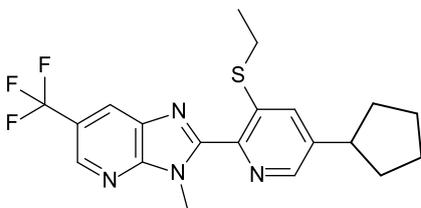
Etapa 1: Preparación de 2-(3-cloro-5-ciclopentil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina



Una mezcla de cloruro de cinc Zn (4.36 g, 67.1 mmol) y litio LiCl (2.85 g, 67.1 mmol) se calentó a alto vacío usando una pistola caliente durante 10 minutos, después se enfrió hasta temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se añadió tetrahidrofurano seco (25 ml) a la mezcla, seguido de 1,2-dibromoetileno (0.2 ml), después la mezcla se calentó hasta 50°C lentamente. Repentinamente se observó una reacción exotérmica. La suspensión se agitó durante 20 minutos a 50°C en atmósfera de argón. Se añadieron cloruro de trimetilsililo TMS-Cl (0.05 ml) y después una solución de yodo (0.05 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano). La reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos, se añadió gota a gota ciclopentilbromuro a la misma temperatura. La reacción se agitó a 50°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo la agitación para sedimentar todos los materiales sólidos suspendidos. La solución transparente superior se usó para la reacción.

A una solución desgasificada agitada de 2-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina (700 mg, 1.7 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxibifenilo S-PHOS (74 mg, 0.17 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mg, 0.17 mmol), bromuro de ciclopentil cinc (2.3 ml, 3.4 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con argón durante 10 min y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite, el residuo se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente 10-15% de acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto deseado como un sólido pegajoso naranja. Este material se lavó con éter dietílico (0.5 ml) y n-pentano (5 ml), se filtró y se secó para dar la 2-(3-cloro-5-ciclopentil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina deseada como un sólido amarillo claro (400 mg), pf 112-114°C. LCMS (método 1): 381/383 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 4.06 min.

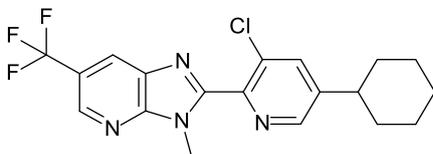
Etapa 2: Preparación de 2-(5-ciclopentil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo-[4,5-b]piridina (compuesto P2):



A una solución agitada de 2-(3-cloro-5-ciclopentil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (300 mg, 0.79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió etanotiolato sódico (132 mg, 1.6 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la temperatura de la reacción se elevó lentamente hasta 90°C y la agitación se continuó durante 3 horas. La reacción se controló por LC-MS y después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (gradiente 15% de acetato de etilo en hexano) para dar 2-(5-ciclopentil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto del título P2) como un sólido blanquecino (250 mg). LCMS (método 1): 407 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 4.28 min.

EJEMPLO P3: Preparación de 2-(5-ciclohexil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto P3):

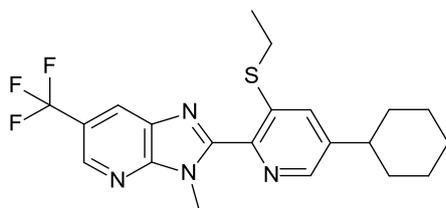
Etapa 1: Preparación de 2-(3-cloro-5-ciclohexil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridina



A una solución desgasificada agitada de 2-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (1 g, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (183 mg, 0.25 mmol) y bromuro de ciclohexil cinc (10.2 ml, 5.1 mmol, 0.5 M en tetrahidrofurano) en una atmósfera de

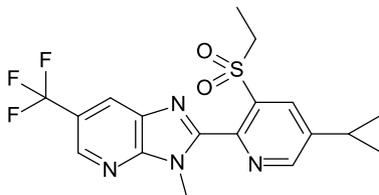
argón. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con argón durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta 70°C y la agitación se continuó durante 16 horas. La reacción se controló por TLC y después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente 10-15% de acetato de etilo en diclorometano) para dar el compuesto deseado como un sólido pegajoso naranja. Este material se lavó con éter dietílico (0.5 ml) para dar el producto deseado 2-(3-cloro-5-ciclohexil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo-[4,5-b]piridina como un sólido amarillo claro (250 mg), pf 144-146°C. LCMS (método 2): 395/397 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 1.86 min.

Etapa 2: Preparación de 2-(5-ciclohexil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto P3):



A una solución agitada de 2-(3-cloro-5-ciclohexil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (300 mg, 0.76 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió etanotiolato sódico (128 mg, 1.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta 90°C y la agitación se continuó durante 3 horas. La reacción se controló por LC-MS y después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (gradiente 15% de acetato de etilo en hexano) para dar el producto deseado 2-(5-ciclohexil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto del título P3) como un sólido blanquecino (220 mg), p.f. 148-150°C. LCMS (método 1): 421 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 4.52 min.

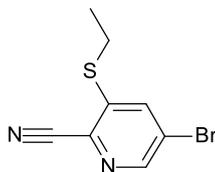
EJEMPLO P4: Preparación de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo-[4,5-b]piridina (compuesto P4):



A una solución agitada de 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfanil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo-[4,5-b]piridina (100 mg, 0.26 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (128 mg, m-CPBA, ~77%, 0.57 mmol) a 0°C. Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con tiosulfito sódico saturado acuoso (100 ml) y solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente 20-25% de acetato de etilo en hexano) para dar 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (compuesto del título P4) como un sólido pegajoso (40 mg). LCMS (método 1): 411 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 3.47 min.

EJEMPLO P5: Preparación de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P9)

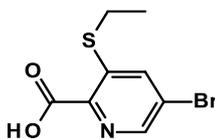
Etapa 1: Preparación de 5-bromo-3-etilsulfanil-piridin-2-carbonitrilo



5 Bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió una disolución de 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-carbonitrilo (1.005 g, 5.00 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) hasta -50 °C y a esto se le añadió gota a gota una disolución recién preparada de etanotiolato de sodio (0.429 g, 5.10 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml). Después de agitar a -50°C durante 30 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y salmuera y se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo. Después de la separación, se lavó la fase orgánica dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre sílice por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente del 0 al 40% de acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto del título (0.93 g) como un sólido. GCMS (método 4): 242/244 (M)<sup>+</sup>, tiempo de retención 6.33 min. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.41 (3H), 3.06 (2H), 7.82 (1H), 8.49 (1H).

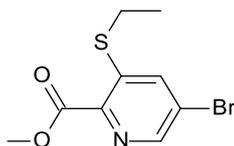
15 Método de preparación alternativo: Bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió una disolución de 5-bromo-3-nitro-piridin-2-carbonitrilo (45.35 g, 199 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (500 ml) hasta -50°C y a esto se le añadió gota a gota una disolución recién preparada de etanotiolato de sodio (17.4 g, 207 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (200 ml) (una disolución no del todo transparente). Después de finalizar la adición, se siguió agitando a -50 °C durante 30 minutos. Se añadieron agua y salmuera y se retiró el baño refrigerante. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo. Después de la separación, se extrajo la fase de agua con acetato de etilo una vez más. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre sílice por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente del 0 al 25% de acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto del título (33.9 g) como un sólido. LCMS (método 1): 243/245 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.95 min.

Etapa 2: Preparación de ácido 5-bromo-3-etilsulfanilpiridino-2-carboxílico



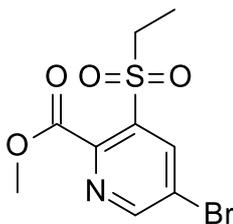
25 Una solución de 5-bromo-3-etilsulfanilpiridino-2-carbonitrilo (43 g, 170 mmol, 1.0 equiv.) en 800 ml de cloruro de hidrógeno acuoso, HCl, al 32% se calentó a 60°C durante toda la noche. Se añadió dioxano (100 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C, se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH al 30%) hasta pH 11 y se lavó con 2x200 ml de éter *terc*-butil metílico. La fase acuosa se acidificó con HCl al 10% de nuevo a pH 4, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. LCMS (método 1): 262, 264 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.77 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.50 (s, 1 H); 8.06 (s, 1 H); 3.03 (c, 2 H); 1.24 (t, 3H).

30 Etapa 3: Preparación de 5-bromo-3-etilsulfanilpiridino-2-carboxilato de metilo



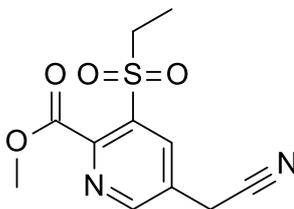
35 A una suspensión de ácido 5-bromo-3-etilsulfanilpiridino-2-carboxílico (15.0 mg, 57.23 mmol) en metanol (350 ml) se añadió ácido sulfúrico (0.5 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico (200 ml), la suspensión se filtró, el sólido se lavó con éter dietílico frío y se secó al vacío para producir 5-bromo-3-etilsulfanilpiridino-2-carboxilato de metilo (13.9 g) como un sólido, pf 72-74°C. LCMS (método 1): 276/278 (M+H)<sup>+</sup>, tiempo de retención 0.98 min. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.42 (3H), 2.94 (2H), 4.00 (3H), 7.78 (1H), 8.46 (1H).

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-3-etilsulfonilpiridin-2-carboxilato de metilo



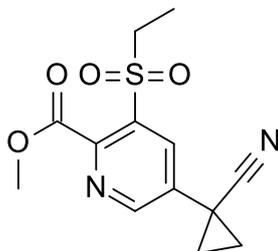
Se suspendió 5-bromo-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo (24.4 g, 88.4 mmol) en diclorometano (250 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató por partes con *m*CPBA (37.6 g, 185.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración parcial del disolvente produjo un sólido (el compuesto del título deseado) que se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, que se purificó por cromatografía sobre sílice para dar adicionalmente el compuesto del título puro como un sólido blanco. LCMS (método 3): 308/310 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.76 min. <sup>1</sup>H RMN (*d*<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): 9.08 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (c, *J*=7.8Hz, 2H), 1.18 (t, *J*=7.8Hz, 3H).

10 Etapa 5: Preparación de 5-(cianometil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo



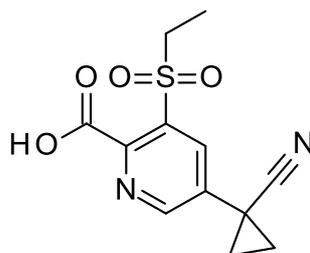
Una solución de 5-bromo-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo, (2.00 g, 6.49 mmol) en DMF (13.0 ml) se trató con TMS-acetonitrilo (2.25 g, 2.71 ml, 19.5 mmol), difluorcinc (0.403 g, 3.89 mmol), XANTPHOS (0.153 g, 0.260 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.119 g, 0.130 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 100°C. LCMS después de este tiempo mostró que la reacción no había progresado más. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre hyflo. El filtrado se lavó con agua/NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida combinada con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano + acetato de etilo al 0-50%. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo. LCMS (método 3): 269 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.58 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 3.58 (c, *J*=7.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 8.37 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 8.86 (d, *J*=2.20 Hz, 1H).

Etapa 6: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo



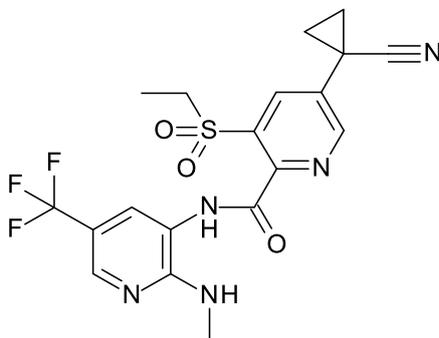
El 5-(cianometil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo (0.63 g, 2.3 mmol) se disolvió en acetonitrilo (19 ml) y se añadió carbonato de cesio (2.3 g, 7.0 mmol) a la solución incolora (solución oscurecida), seguido de la adición de 1,2-dibromoetano (0.90 g, 4.7 mmol). La solución parda se agitó a una temperatura del baño de 80°C. La LC/MS detectó la masa deseada a Rt = 0.73 min después de 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se adsorbió en TEFLON BULK SORBENTS. La purificación sobre un cartucho de gel de sílice (Rf200) eluyendo con ciclohexano/EtOAc, dio el compuesto del título como una resina beige. LCMS (método 3): 295 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.72 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.57 - 1.62 (m, 2H), 1.95 - 2.00 (m, 2H), 2.05 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 8.13 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

Etapa 7: Preparación de ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonilpiridino-2-carboxílico



Una solución de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxilato de metilo (0.27 g, 0.92 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y agua (1.5 ml) (solución roja), y después se trató con LiOH•H<sub>2</sub>O (0.058 g, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual el análisis por LCMS mostró que la reacción estaba completa (solamente producto deseado a Rt = 0.32 min, método 3). Se evaporó el THF al vacío y el residuo se acidificó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto del título puro como un sólido beige. LCMS (método 3): 281 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.30 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm: 1.31 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 3.60 (c, *J*=7.3 Hz, 2H), 8.28 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2.20 Hz, 1H).

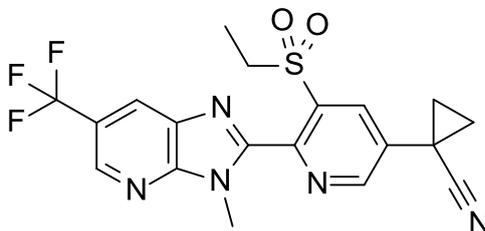
10 Etapa 8: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida



15 (a) cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carbonilo: obtenido de ácido 5-(1-ciano-ciclopropil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carboxílico (1.0 g, 3.57 mmol) y cloruro de oxalilo (0.405 ml, 4.64 mmol) en diclorometano (15 ml) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo P1, etapa 1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se evaporó a sequedad para producir el cloruro de ácido (1.06 g) como un sólido.

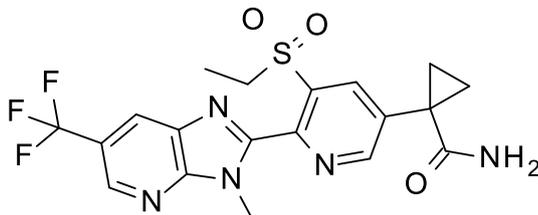
20 (b) A una solución de N2-metil-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina (600 mg, 3.14 mmol) y trietilamina (1.09 ml, 7.85 mmol) en diclorometano (24 ml) a 0-5°C se añadió una solución de cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridin-2-carbonilo (1.03 g, 3.45 mmol) en diclorometano (4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-N-[2-(metilamino)-5-(trifluoro-metil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida (1.1 g) como un sólido. LCMS (método 3): 454 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.91 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.4 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.6-1.7 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 3.1 (d, *J*=5 Hz, 3H), 3.9 (c, *J*=7 Hz, 2H), 5.5 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7.7 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.2 (d, *J*=2 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.9 (d, *J*=3 Hz, 1H).

Etapa 9: Preparación de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P9)



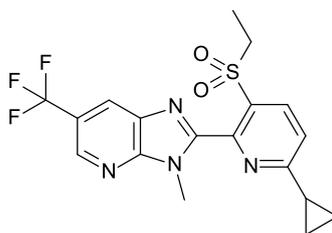
Una solución de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida (62 mg, 0.137 mmol) en ácido acético glacial (1.5 ml) se calentó en el horno microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó 3 veces con agua. El sólido se secó al vacío a 50°C para dar el compuesto del título 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P9) como un sólido blanco (40 mg), pf 171-173°C. LCMS (método 3): 436 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.98 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.4 (t, J=7 Hz, 3H), 1.7-1.7 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 3.9-4.0 (c, 2H), 3.93 (s, 3H), 8.3 (d, J=2 Hz, 1H), 8.3 (d, J=1 Hz, 1H), 8.8 (d, J=1 Hz, 1H), 9.1 (d, J=2 Hz, 1H).

EJEMPLO P6: Preparación de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarboxamida (compuesto P11)



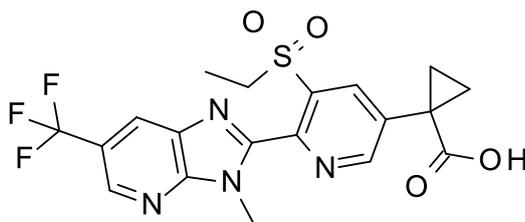
A una suspensión de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (90 mg, 0.207 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0.258 ml, 1.034 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 horas a 60°C y una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarboxamida (compuesto P11) como un sólido (35 mg), pf 215-217°C. LCMS (método 3): 454 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.87 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.3-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (t, 3H), 1.8-1.9 (m, 2H), 3.9-3.9 (c, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.3 (s a, 1H), 5.7 (s a, 1H), 8.3 (d, J=1 Hz, 1H), 8.6 (d, J=2 Hz, 1H), 8.8 (d, J=1 Hz, 1H), 9.1 (d, J=2 Hz, 1H).

EJEMPLO P7: Preparación de 2-(6-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo-[4,5-b]piridina (compuesto P14)



Una solución de 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (250 mg, 0.618 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (0.926 ml, 1.853 mmol) y ácido ciclopropilborónico (106 mg, 1.235 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4.3 mg, 0.01 equiv.) y la mezcla se calentó en el horno microondas a 110°C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1) para producir el compuesto del título P14 como un sólido, pf 163-165°C. LCMS (método 3): 411 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 1.07 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.18 (m, 4H), 1.35 (t, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.77 (c, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.52 (d, J=8.44 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.44 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).

EJEMPLO P8: Preparación de ácido 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (compuesto P12)

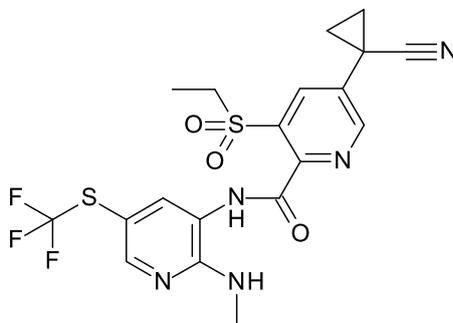


A una suspensión de 1-[5-etilsulfonyl-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (90 mg, 0.207 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (0.258 ml, 1.034 mmol). La mezcla de reacción se agitó 5 horas a 60°C y una noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. Se añadió agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. La capa acuosa se acidificó hasta pH 1 y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar ácido 1-[5-etilsulfonyl-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (compuesto P12) como una goma. LCMS (método 3): 455 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.91 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.3 (t, J=7 Hz, 3H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 3.6 (c, J=7 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 5.3 (s, 1H), 8.4 (d, J=2 Hz, 1H), 8.5 (d, J=1 Hz, 1H), 8.8 (d, J=1 Hz, 1H), 8.9 (d, J=2 Hz, 1H).

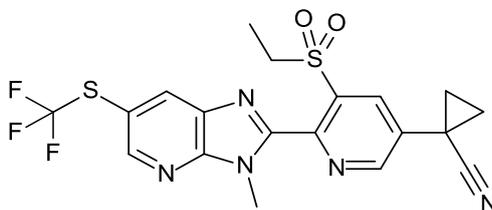
EJEMPLO P9: Preparación de 1-[5-etilsulfonyl-6-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P13)

Etapa 1: Preparación de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida



A una solución de N2-metil-5-(trifluorometilsulfanil)piridin-2,3-diamina (100 mg, 0.448 mmol) y trietilamina (0.158 ml, 1.12 mmol) en acetato de etilo (5 ml) a 0-5°C se añadió una solución de cloruro de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-piridin-2-carbonilo [preparado de acuerdo con el ejemplo P5, etapa 8(a) a partir de ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-piridin-2-carboxílico (126 mg, 0.448 mmol) y cloruro de oxalilo (0.0718 ml, 0.806 mmol) en diclorometano (5 ml)] en tetrahidrofurano (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida como un sólido. Este material se usó sin purificación adicional. LCMS (método 3): 486 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.97 min.

Etapa 2: Preparación de 1-[5-etilsulfonyl-6-[3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P13)



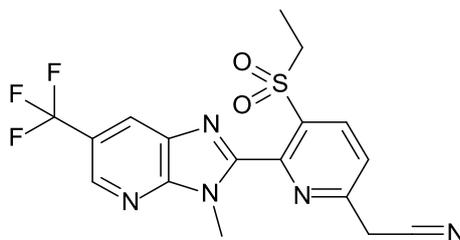
Obtenido a partir de 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-N-[2-(metilamino)-5-(trifluorometilsulfanil)-3-piridil]piridin-2-carboxamida (218 mg, 0.448 mmol) en ácido acético glacial (2.6 ml) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo P5,

etapa 9. La solución se calentó en el horno microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió NaOH acuoso 1 N hasta la formación de un precipitado. El sólido se filtró y se secó al vacío, después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente 0-35% de acetato de etilo en ciclohexano) para producir 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P13) como un sólido, pf 172.3-172.5. LCMS (método 3): 468 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 1.03 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38 (t, J=7.52 Hz, 3H), 1.65-1.71 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (c, J=7.52 Hz, 2H), 8.25 (d, J=2.20 Hz, 1H), 8.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.71 (d, J=1.83 Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.20 Hz, 1H).

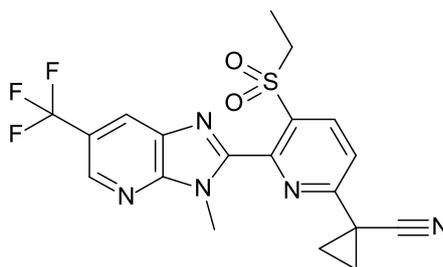
**EJEMPLO P10:** Preparación de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P15)

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



Una solución de 2-(6-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridina (500 mg, 1.235 mmol) en DMF (5 ml) se purgó con argón durante 10 minutos, después se trató con TMS-acetonitrilo (210 mg, 0.254 ml, 1.853 mmol), difluorocinc (76.6 mg, 0.741 mmol), Xantphos (28.6 mg, 0.049 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22.6 mg, 0.025 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla resultante se calentó en el horno microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre Hyflo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 5:1) para producir 2-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-piridil]acetonitrilo como un sólido. LCMS (método 3): 410 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 0.91 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38 (t, J=7.52 Hz, 3H), 3.86 (c, J=7.52 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.84 (d, J=8.07 Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.47 Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.07 Hz, 1H), 8.78 (d, J=1.47 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación de 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P15)



A una solución de 2-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-piridil]acetonitrilo (100 mg, 0.244 mmol) y carbonato de cesio (240 mg, 0.733 mmol) en acetonitrilo (2.55 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (92 mg, 0.042 ml, 0.489 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos, después se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1) para producir 1-[5-etilsulfonil-6-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-2-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (compuesto P15) como una goma. LCMS (método 3): 436 (M+H)<sup>+</sup>; tiempo de retención: 1.01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (t, J=7.52 Hz, 3H), 1.92 (m, 4H), 3.78 (c, J=7.52 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 8.12 (d, J=8.41 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.47 Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.41 Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.83, 1.47 Hz, 1H).

Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de la tabla P pueden prepararse como se describe en los ejemplos anteriores o metodología similar.

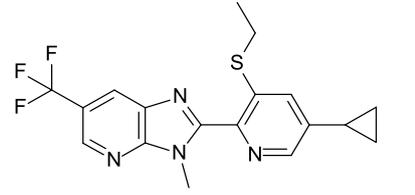
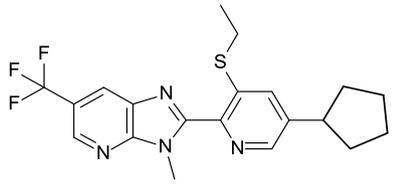
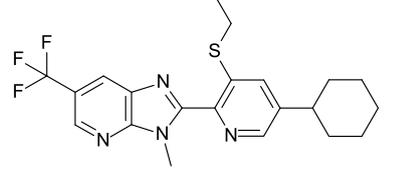
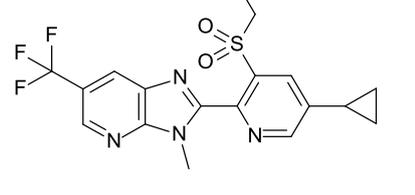
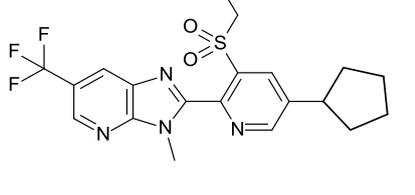
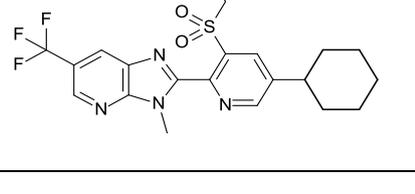
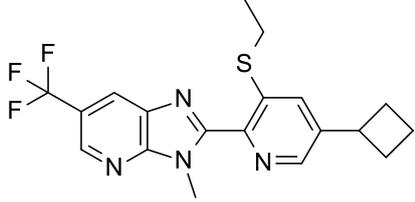
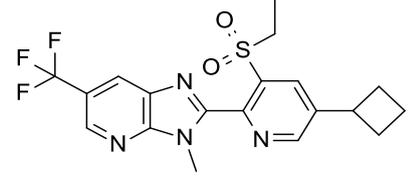
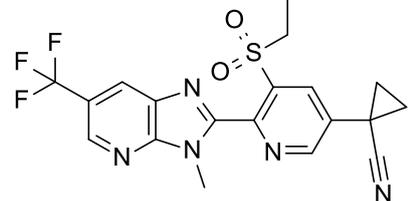
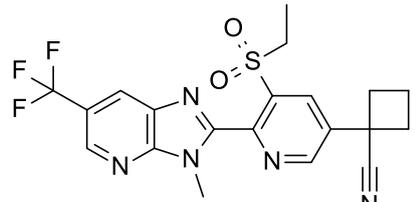
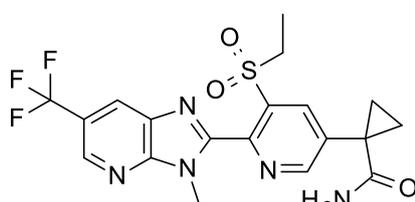
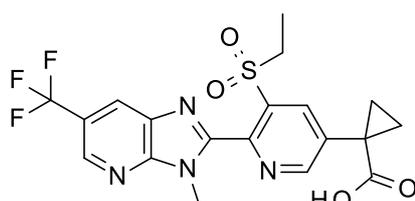
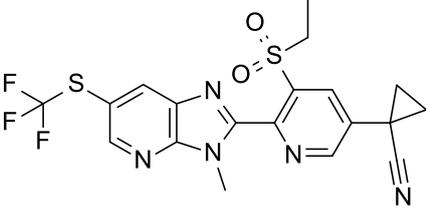
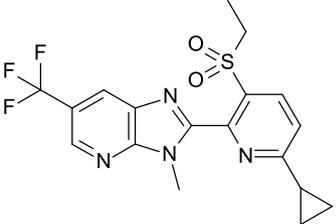
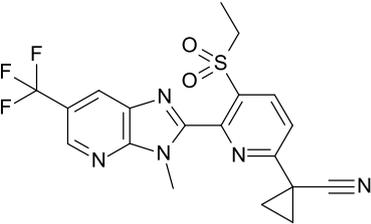
Compuest o N.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1		119-121°C	LCMS (método 1): 379 (M+H)+ tiempo de retención: 3.76 min
P2		130-132°C	LCMS (método 1): 407 (M+H)+ tiempo de retención: 4.28 min
P3		148-150°C	LCMS (método 1): 421 (M+H)+ tiempo de retención: 4.52 min
P4		sólido pegajoso	LCMS (método 1): 411 (M+H)+ tiempo de retención: 3.47 min
P5		146-148°C	LCMS (método 2): 439 (M+H)+ tiempo de retención: 1.76 min
P6		140-142°C	LCMS (método 1): 453 (M+H)+ tiempo de retención: 3.88 min

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

Compuesto N.º	Estructuras	LCMS			Pf (°C)
		TR (min)	[M+H] <sup>+</sup> (experimental)	Método	
P7		4.05	393	1	136 - 138
P8		3.63	425	1	130 - 132
P9		0.98	436	3	171 - 173
P10		1.02	450	3	sustancia viscosa
P11		0.87	454	3	215 - 217
P12		0.91	455	3	sustancia viscosa

Compuesto N.º	Estructuras	LCMS			Pf (°C)
		TR (min)	[M+H] <sup>+</sup> (experimental)	Método	
P13		1.03	468	3	172.3 - 172.5
P14		1.07	411	3	163 -165
P15		1.01	436	3	sustancia viscosa

La actividad de las composiciones según la invención puede ampliarse considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes mediante la adición de otros componentes activos como insecticida, acaricida y/o fungicida. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas también pueden presentar otras ventajas sorprendentes, las cuales también pueden describirse, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, una mejor tolerancia por parte de las plantas, una menor fitotoxicidad, la posibilidad de controlar los insectos en las diferentes etapas de su desarrollo, o un mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o la mezcla, durante su almacenamiento o durante su uso.

5

10 Las adiciones adecuadas a componentes activos de la presente son, por ejemplo, representativos de las siguientes clases de componentes activos: compuestos orgánicos de fósforo, derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilnamino, macrólidos, neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*.

15 Las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con ingredientes activos son preferidos (la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos en las tablas 1 a 18 y la tabla P de la presente invención"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias constituido por aceites de petróleo (628) + TX,

20 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 fenilica (nombre según la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amiditió (870) + TX, amidoflumet [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre según la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós [CCN] + TX, benzoato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacril (907) + TX, brofenvalerato

25

- + TX, bromocicleno (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofeszina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenotión (947) + TX, CGA 50'439 (código de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfensón (970) + TX, clorfensulfuro (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobencilato (975) + TX, 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, closantel [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, crotamitón [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (n.º de CAS Reg.: 400882-07-7) + TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX, cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfón (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinoctón (1090) + TX, dinopentón (1092) + TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxatión (1102) + TX, difenilsulfona (nombre según la IUPAC) (1103) + TX, disulfiram [CCN] + TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapina (1113) + TX, doramectina [CCN] + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etión (309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenazaquina (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad + TX, fenpiroximato (345) + TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacripirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX, flubencimina (1167) + TX, fluciclozurón (366) + TX, flucitricinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (473) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, ivermectina [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 [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomil (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacartrato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nikkomicinas [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 (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 (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) (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1383) + TX, rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós + TX, selamectina [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, espiroclorfenol (738) + TX, espiromesifeno (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo) (1404) + TX, sulfiram [CCN] + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre (754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX, tetranactina (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactina (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código de compuesto) + TX,
- 55 un algicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX,
- 60 un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, ivermectina [CCN] + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,

un avicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estriocina (745) + TX,

5 un bactericida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-tiona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre según la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, hidrargafeno [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratada (483) + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel (nombre según la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilina (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, teclotalam (766) + TX, y tiomersal [CCN] + TX,

15 un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias constituido por *Adoxophyes orana* GV (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (13) + TX, *Amblyseius* spp. (19) + TX, *Anagrapha falcifera* NPV (28) + TX, *Anagrus atomus* (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (33) + TX, *Aphidius colemani* (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (35) + TX, *Autographa californica* NPV (38) + TX, *Bacillus firmus* (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (212) + TX, *Diglyphus isaea* (254) + TX, *Encarsia formosa* (nombre científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* y *H. megidis* (433) + TX, *Hippodamia convergens* (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acidum* (nombre científico) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nombre científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y *N. lecontei* NPV (575) + TX, *Orius* spp. (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (613) + TX, *Phytoseiulus persimilis* (644) + TX, virus de la polihedrosis nuclear multicapsídico por *Spodoptera exigua* (nombre científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (742) + TX, *Steinernema feltiae* (742) + TX, *Steinernema glaseri* (742) + TX, *Steinernema riobrave* (742) + TX, *Steinernema riobrave* (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (742) + TX, *Steinernema* spp. (742) + TX, *Trichogramma* spp. (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (844) y *Verticillium lecanii* (848) + TX,

un esterilizante de la tierra seleccionado del grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre según la IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,

35 un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir [CCN] + TX, busulfano [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatif [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa [CCN] + TX, tiotepa [CCN] + TX, tretamina [CCN] y uredepa [CCN] + TX,

40 una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre según la IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-dodec-7-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (nombre según la IUPAC) (436) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (437) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-11-en-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-ol (nombre según la IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (784) + TX, acetato de (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre según la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre según la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina [CCN] + TX, brevicomina [CCN] + TX, codlure [CCN] + TX, codlemone (167) + TX, cuelure (179) + TX, disarlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalure [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol [CCN] + TX, frontalina [CCN] + TX, gossiplure (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (421) + TX, grandlure II (421) + TX, grandlure III (421) + TX, grandlure IV (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol [CCN] + TX, ipsenol [CCN] + TX, japonilure (481) + TX, lineatina [CCN] + TX, litture [CCN] + TX, looplure [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico [CCN] + TX, eugenol metílico (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, orfuralure [CCN] + TX, orictalure (317) + TX, ostramona [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidina (736) + TX, sulcatol [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (839) + TX, trimedlure B<sub>1</sub> (839) + TX, trimedlure B<sub>2</sub> (839) + TX, trimedlure C (839) y trunc-call [CCN] + 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 dibutilo (nombre según la IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,

un insecticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-dicloro-1-nitroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre según la IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre según la IUPAC) (1451) + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfinito (nombre según la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/ Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/ Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililo)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, acetamidrid (4) + TX, acetión [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 [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona [CCN] + TX, fosforo de aluminio (640) + TX, amiditió (870) + TX, amidotiato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidatió (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractina (41) + TX, azametifós (42) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, endotoxinas delta de *Bacillus thuringiensis* (52) + TX, hexafluorosilicato de bario [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isómero S-ciclopentenílico de la bioaletrina (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, biorresmetrina (80) + TX, éter bis(2-cloroetilico) (nombre según la IUPAC) (909) + TX, bistriflurón (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato + TX, bromfenvinfós (914) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT [CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezina (99) + TX, butacarb (926) + TX, butatofós (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, cadusafós (109) + TX, arsenato de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre según la IUPAC) (946) + TX, carbofenotión (947) + TX, carbosulfán (119) + TX, cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX, cevadina (725) + TX, clorbicicleno (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorfluazurón (132) + TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cromafenoizida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-resmetrina + TX, cismetrina (80) + TX, clocitrina + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, arsenato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, crufomato (1011) + TX, criolita (177) + TX, CS 708 (código de desarrollo) (1012) + TX, cianofenós (1019) + TX, cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cihalotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato [CCN] + TX, *d*-limoneno [CCN] + TX, *d*-tetrametrina (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofurano (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona (227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentió (1051) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós + TX, dicresilo [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, dicitlanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, fosfato dietílico de 5-metilpirazol-3-ilo (nombre según la IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurón (250) + TX, dilor [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetán (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfós (265) + TX, dimetilán (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) + TX, diofenolán (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxatió (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticofós (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectina [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotió (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX,

EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etiól (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formiato de etilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (1056) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotión (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad + TX, fensulfotión (1158) + TX, fentiól (346) + TX, fentiól-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (N.º de Reg. CAS.: 272451-65-7) + TX, flucofurón (1168) + TX, fluciclofurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotiól (1192) + TX, formiparanato (1193) + TX, fosmetilán (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenoxida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHDN (864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotina (460) + TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofós (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocarb (472) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatiól (480) + TX, ivermectina [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, hormona juvenil I [CCN] + TX, hormona juvenil II [CCN] + TX, hormona juvenil III [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, litidatiól (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre según la IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, malatiól (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarbón (1258) + TX, menazól (1260) + TX, mefosfolano (1261) + TX, cloruro mercurioso (513) + TX, mesulfenfós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanosulfonilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidatiól (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomil (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metotrina (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifenoxida (535) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, metilcloroformo [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 [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotiól (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naftalofós [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 compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, nornicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón (585) + TX, noviflumurón (586) + TX, etilfosfonotioato de O-5-dicloro-4-yodofenilo y O-etilo (nombre según la IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de O, O-dietilo y O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ilo (nombre según la IUPAC) (1074) + TX, fosforotioato de O, O-dietilo y O-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo (nombre según la IUPAC) (1075) + TX, ditiopirofosfato de O, O, O', O'-tetrapropilo (nombre según la IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre según la IUPAC) (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxidemetón-metilo (609) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclorobenceno [CCN] + TX, paratiól (615) + TX, paratiól-metilo (616) + TX, penflurón [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenilo (nombre según la IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (628) + TX, PH 60-38 (código de desarrollo) (1328) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fenotrina (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosniclor (1339) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, foxim (642) + TX, foxim-metilo (1340) + TX, pirimetafós (1344) + TX, pirimicarb (651) + TX, pirimifós-etilo (1345) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, isómeros de policlorodociclopentadieno (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 [CCN] + TX, precoceno II [CCN] + TX, precoceno III [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, protidatiól (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, piridafentiól (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, quassia [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinotiól (1380) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, rafoxanida [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desarrollo) (723) + TX, RU 25475 (código de desarrollo) (1386) + TX, riania (1387) + TX, rianodina (nombre tradicional) (1387) + TX, sabadilla (725) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós + TX, selamectina [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, selenato 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, sulfuramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfuro (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, aceites de alquitrán (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 + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, theta-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tiafenox + 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 [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclorfón (824) + TX, triclormetafós-3 [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, triflumurón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridina (725) + TX, veratrina (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina + TX, fosfuro de cinc (640) + TX, zolapofós (1469) + TX, ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19 + TX, clorantraniliprol [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflo [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (dado a conocer en el documento WO 2012/092115) + TX,

un moluscicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de bis(tributilestaño) (nombre según la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arsenato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre según la IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributilestaño (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX,

un nematocida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldlicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX, butilpiridabeno + 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 (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etopofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furfural [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 [CCN] + TX, kinetina (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,

un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consiste en etilxantato potásico [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* (720) + TX,

un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 2-isovalerilindano-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (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 (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetrililo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio

- (nombre según la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escilirrosida (1390) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estricnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de cinc (640) + TX,
- 5 un compuesto sinérgico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421 (código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,
- 10 un repelente de animales seleccionado del grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxiclورو de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, dicitopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de cinc [CCN] y ziram (856) + TX,
- 15 un virucida seleccionado del grupo de sustancias constituido por imanina [CCN] y ribavirina [CCN] + TX,
- un protector de lesiones seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de mercurio (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,
- 20 y compuestos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en azaconazol (60207-31-0) + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX,
- 25 protioconazol [178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefón [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] + TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] + TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX, tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] + TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo [53112-28-0] + TX, fencpiclonilo [74738-17-3] + TX, fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4] + TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-19-1] + TX, *R*-metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace [58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX, benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona [36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX, procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8] + TX, boscalida [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo [66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX,
- 30 oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3] + TX, tifulzamidina [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base libre) + TX, iminoctadina [13516-27-3] + TX, azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina (Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93) + TX, fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobina [141517-21-7] + TX, orisastrobina [248593-16-0] + TX, picoxistrobina [117428-22-5] + TX, piraclostrobin [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-2] + TX, diclofluanid [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, toliifluanid [731-27-1] + TX, caldo bordelés [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, oxiclورو 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, edifenfós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] + TX, isoprotilano [50512-35-1] + TX,
- 50 fosdifeno [36519-00-3] + TX, pirazofós [13457-18-6] + TX, tolclofós-metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiaivalicarb [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, diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX, dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianón [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Ciazofamid) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurón [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazid [189278-12-4] + TX, piroquilon [57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quitozeno [82-68-8] + TX, azufre
- 60

5 [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (dada a conocer en el documento WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (desvelada en el documento WO 2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metil-ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX, 1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, ciclaniliprol [1031756-98-5] + TX, tetraniliprol [1229654-66-3] + TX, guadipir (descrito en el documento WO2010/060231) + TX y

cicloxaprid (descrito en el documento WO 2005/077934) + TX.

15 Las referencias entre corchetes detrás de los componentes activos, p. ej., [3878-19-1] se refieren al número de registro de Chemical Abstracts. Los componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. Cuando los componentes 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 el mismo 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). Cuando se añade "[CCN]" anteriormente en la presente a un compuesto particular, el compuesto en cuestión está incluido en "Compendium of Pesticide Common Names", que puede consultarse en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004], por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de Internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprol.html>.

25 Se hace referencia a la mayoría de los componentes activos descritos anteriormente en la presente mediante el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" u otro "nombre común" relevante en casos individuales. Si la 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 usa el nombre de la IUPAC, el nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre de compuesto" o un "código de desarrollo". "N.º de Reg. CAS" se refiere al número de registro del Chemical Abstracts.

30 La mezcla de ingredientes activos de los compuestos de fórmula I seleccionados de las tablas 1 a 18 y la tabla P con ingredientes activos descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado de las tablas 1 a 18 y la tabla P y un ingrediente activo como se describe anteriormente, preferentemente en una relación de mezcla de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, incluso más especialmente de 10:1 a 1:10, muy especialmente de 5:1 y 1:5, dándose especial preferencia a una relación de 2:1 a 1:2, y siendo preferida, asimismo, una relación de 4:1 a 2:1, por encima de 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 razones de mezclado están en peso.

40 Las mezclas descritas anteriormente pueden emplearse 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.

45 Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las tablas 1 a 18 y la tabla P y uno o más ingredientes activos como se describe anteriormente pueden aplicarse, por ejemplo, en una única forma "de mezcla preparada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones diferentes de los componentes individuales de ingrediente activo, tal como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los ingredientes activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno después del otro con un periodo razonablemente corto, tal como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I seleccionados de las tablas 1 a 18 y la tabla P y los ingredientes activos como se describe anteriormente no es esencial para que funcione la presente invención.

50 Las composiciones según la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u otros componentes activos para obtener efectos específicos, por ejemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

55 Las composiciones según la invención se preparan de forma conocida en sí misma, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un componente activo sólido y, en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el componente activo con el auxiliar (o los 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, por ejemplo, mediante pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, revestimiento, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente son otros objetos de la invención. Las tasas habituales de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente de 1 a 2000 g de componente activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferentemente de 10 a 600 g/ha.

Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para que coincida con el peligro de infestación de la plaga en cuestión. De manera alternativa, el componente activo puede llegar a las plantas mediante el sistema radicular (acción sistémica), empapando la ubicación de las plantas con una composición líquida o incorporando el componente activo en forma sólida en la ubicación de las plantas, por ejemplo, en la tierra, por ejemplo, en forma de gránulos (aplicación a la tierra). En el caso de los arrozales, dichos gránulos pueden introducirse en forma dosificada en el arrozal anegado.

Los compuestos de la invención y sus composiciones también son adecuados para la protección del material de propagación de plantas, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación puede tratarse con el compuesto antes de plantarlo, por ejemplo, pueden tratarse las semillas antes de sembrarlas. De manera alternativa, el compuesto también puede aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), ya sea empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando el material de propagación se planta en el sitio de aplicación, por ejemplo, en el surco para la semilla durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal tratado de este modo son otros objetos de la invención. Las tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y la plaga/hongos que se van a controlar y generalmente se encuentran entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferentemente entre 5 y 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como entre 10 y 100 gramos por 100 kg de semillas.

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

La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con un compuesto de fórmula I o que lo contienen. La expresión "recubiertas o tratadas con y/o que contienen" generalmente significa que el principio activo se encuentra mayoritariamente en la superficie de las semillas en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del principio puede penetrar en el material seminal, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto seminal se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención proporciona un material de propagación vegetal al que se adhiere un compuesto de fórmula (I). Además, en la presente se proporciona una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).

El tratamiento de las semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como el revestimiento de semillas, recubrimiento de semillas, espolvoreo de semillas, remojo de semillas y granulado de semillas. La aplicación del compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de las semillas puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos, tales como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.

#### Ejemplos biológicos:

##### Ejemplo B1: Actividad contra *Spodoptera littoralis* (oruga de la hoja del algodón egipcio)

Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Se evaluó la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* mediante una muestra de prueba es cuando al menos una de mortalidad, efecto de inhibición de la alimentación, e inhibición del crecimiento es mayor que en la muestra sin tratar. El siguiente compuesto dio un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-nutrición o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P4, P5, P8, P9, P10, P12 y P13.

##### Ejemplo B2: Actividad contra *Spodoptera littoralis* (oruga de la hoja del algodón egipcio)

Se aplicaron los compuestos de prueba con una pipeta a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO en placas de 24 pocillos y se mezclaron con agar. Se colocaron semillas de lechuga en el agar y se cerró la placa de múltiples pocillos con otra placa que también contenía agar. Después de 7 días, las raíces habían absorbido el compuesto y la lechuga había crecido hasta la placa que hacía de tapa. Las hojas de lechuga se cortaron en ese momento y se colocaron en la placa que hacía de tapa. Se pipetearon huevos de *Spodoptera* a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante de gel húmedo y la placa se tapó con este. Se evaluó la mortalidad, el efecto de

inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 6 días después de la infestación. El siguiente compuesto dio un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-nutrición o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 12.5 ppm: P1, P4, P9, P12 y P13.

5 Ejemplo B3: Actividad contra *Plutella xylostella* (polilla de la col)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO pipeteando. 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 un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12 y P13.

Ejemplo B4: Actividad contra *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz)

Se trataron brotes de maíz colocados sobre una capa de agar en placas de microtitulación de 24 pocillos pulverizándolos con disoluciones acuosas de prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10'000 ppm en DMSO. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6 a 10 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12 y P13.

20 Ejemplo B5: Actividad contra *Myzus persicae* (áfido verde del durazno)

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones acuosas de prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad de las muestras 6 días después de la infestación. El siguiente compuesto produjo al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12 y P13.

Ejemplo B6: Actividad contra *Myzus persicae* (áfido verde del durazno)

Se aplicaron compuestos de ensayo a partir de soluciones madre de DMSO a 10 000 ppm por pipeta en placas de microtitulación de 24 pocillos y se mezclaron con solución de sacarosa. Las placas se taparon con parafilm estirado. Se colocó una plantilla de plástico con 24 agujeros sobre la placa y se colocaron plántulas de guisante infestadas directamente sobre el parafilm. La placa infestada se cerró con un papel secante de gel y otra plantilla de plástico y luego se puso al revés. Se evaluó la mortalidad de las muestras 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de mortalidad con una tasa de prueba de 12 ppm: P1.

Ejemplo B7: Actividad contra *Bemisia tabaci* (mosca blanca del algodón)

35 Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con moscas blancas adultas. Las muestras se inspeccionaron para determinar la mortalidad 6 días después de la incubación. El siguiente compuesto produjo al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P4, P6, P8, P9, P10, P11, P12 y P13.

40 Ejemplo B8: Actividad contra *Euschistus heros* (chinche apestoso marrón neotropical)

Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de disoluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N-2. Se evaluó la mortalidad de las muestras 5 días después de la infestación. El siguiente compuesto produjo al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P1, P4, P5, P6, P8, P9, P10, P11, P12 y P13.

Ejemplo B9: Actividad contra *Myzus persicae* (áfido verde del durazno)

Se colocaron raíces de plántulas de arveja infestadas con una población de áfidos de diferentes edades directamente en las soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre en DMSO de 10 000. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de colocar las plántulas en las soluciones de prueba.

50 Los siguientes compuestos produjeron al menos un 80% de mortalidad a una tasa de ensayo de 24 ppm: P9 y P11.

Ejemplo B10: Actividad contra *Frankliniella occidentalis* (arañuelas de flores occidentales):

5 Se colocaron discos foliares de girasol en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de *Frankliniella* de diferentes edades. Se evaluó la mortalidad de las muestras 7 días después de la infestación. Los siguientes compuestos produjeron al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P4, P9, P11 y P13.

Ejemplo B11: Actividad contra *Thrips tabaci* (arañuelas de la cebolla)

10 Se colocaron discos foliares de girasol en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de distintas edades. Se evaluó la mortalidad de las muestras 6 días después de la infestación. Los siguientes compuestos produjeron al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 200 ppm: P9 y P13.

Ejemplo B12: Actividad contra *Aedes aegypti* (mosquito de la fiebre amarilla)

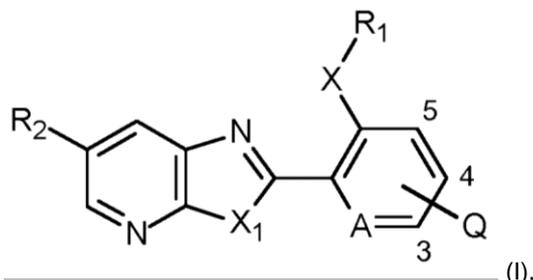
15 Se aplicaron las soluciones de prueba, con una tasa de aplicación de 200 ppm en etanol, en placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez secos los depósitos, se añadieron a cada pocillo cinco hembras adultas de *Aedes aegypti* con edades comprendidas entre dos y cinco días, y se alimentaron con una solución de sacarosa al 10% en un lecho de algodón. Se evaluó la paralización una hora después de la introducción, y se evaluó la mortalidad 24 y 48 horas después de la introducción. Los siguientes compuestos dieron al menos un 80% de control de *Aedes aegypti* después de 48 h y/o 24 h: P9 y P13.

Ejemplo B13: Actividad contra *Anopheles stephensi* (mosquito indio que transmite la malaria)

20 Se aplicaron las soluciones de prueba, con una tasa de aplicación de 200 ppm en etanol, a placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez secos los depósitos, se añadieron a cada pocillo cinco hembras adultas de *Anopheles stephensi* con edades comprendidas entre dos y cinco días, y se alimentaron con una solución de sacarosa al 10% en un lecho de algodón. Se evaluó la paralización una hora después de la introducción, y se evaluó la mortalidad 24 y 48 horas después de la introducción. Los siguientes compuestos dieron al menos un 80% de control de *Anopheles stephensi*  
25 después de 48 h y/o 24 h: P4, P9 y P13.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



donde

5 A representa CH o N;

Q está unido a la posición 3 o 4; y es cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenilo y fenilo que puede estar mono- o polisustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalcoxi<sub>C1-C4</sub>, alcoxi<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfanilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfinilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub> y -C(O)haloalquilo<sub>C1-C4</sub>;

10

X es S, SO o SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es alquilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilo<sub>C1-C4</sub>, cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>, cicloalquil<sub>C3-C6</sub>-alquilo<sub>C1-C4</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo<sub>C1-C4</sub>; o

R<sub>1</sub> es (cicloalquil C<sub>3-C6</sub>)-(alquilo C<sub>1-C4</sub>) mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por halógeno, ciano y alquilo C<sub>1-C4</sub>; o

15

R<sub>1</sub> es alquenilo C<sub>2-C6</sub>, haloalquenilo C<sub>2-C6</sub> o alquinilo C<sub>2-C6</sub>;

R<sub>2</sub> es halógeno, ciano, haloalquilo C<sub>1-C6</sub> o haloalquilo C<sub>1-C6</sub> sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo constituido por hidroxilo, metoxi y ciano; o

R<sub>2</sub> es haloalquilsulfanilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfinilo<sub>C1-C4</sub>, haloalquilsulfonilo<sub>C1-C4</sub>, O(haloalquilo<sub>C1-C4</sub>) o -C(O)haloalquilo<sub>C1-C4</sub>; o

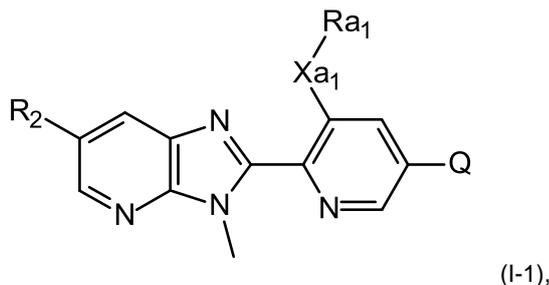
20

R<sub>2</sub> es cicloalquilo<sub>C3-C6</sub> que puede estar mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo<sub>C1-C4</sub>;

X<sub>1</sub> es O, S o NR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-C4</sub>, alquenilo C<sub>2-C6</sub>, alquinilo C<sub>2-C6</sub>, alcoxi C<sub>1-C4</sub> -alquilo<sub>C1-C4</sub> o cicloalquilo<sub>C3-C6</sub>; y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

25

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula I-1

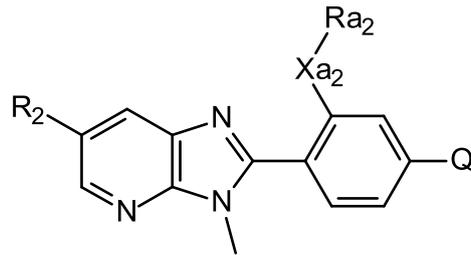


donde R<sub>2</sub> y Q son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

Xa<sub>1</sub> es S, SO o SO<sub>2</sub>; y

30 Ra<sub>1</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula I-2



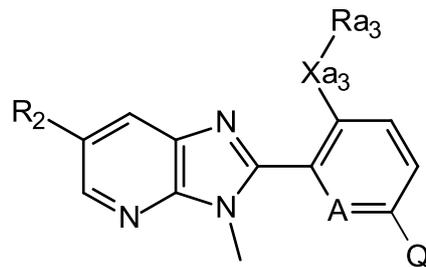
(I-2),

donde  $R_2$  y  $Q$  son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

$X_{a2}$  es S, SO o  $SO_2$ ; y

$R_{a2}$  es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

- 5 4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula I-3



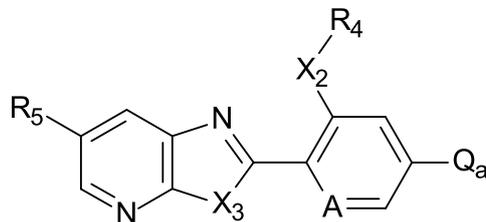
(I-3),

donde  $R_2$  y  $Q$  son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1;

$X_{a3}$  es S, SO o  $SO_2$ ; y

$R_{a3}$  es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo.

- 10 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula Ia-1



(Ia-1),

donde

A es CH o N;

$X_2$  es S o  $SO_2$ ;

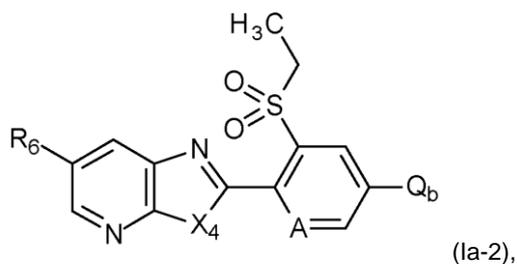
- 15  $X_3$  es N-(alquilo $C_{1-4}$ );

$R_4$  es alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_5$  es haloalquilo $C_{1-4}$  o haloalquilsulfanilo $C_{1-4}$ ; y

$Q_a$  es cicloalquilo $C_3-C_6$  o cicloalquilo $C_3-C_6$  mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo $C_{1-4}$ , haloalquilo $C_{1-4}$ ,  $-C(O)OH$  y  $-C(O)NH_2$ .

- 20 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula Ia-2



donde

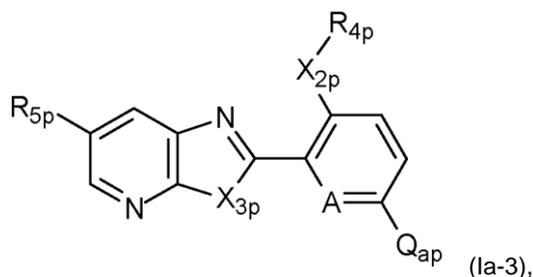
A es CH o N;

X<sub>4</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sub>6</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>b</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula Ia-3



10 donde

A es CH o N;

X<sub>2p</sub> es S o SO<sub>2</sub>;

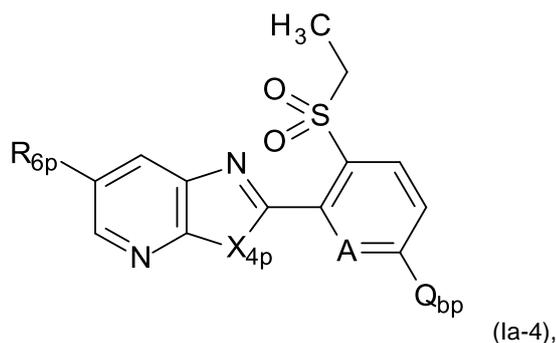
X<sub>3p</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>4p</sub> es alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R<sub>5p</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>ap</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> mono- o polisustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub> y fenilo.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, representado por los compuestos de fórmula Ia-4



20 donde

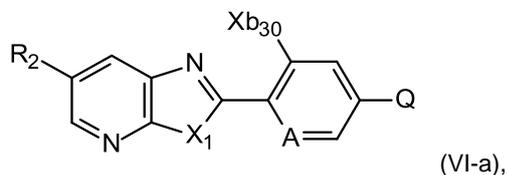
A es CH o N;

X<sub>4p</sub> es N-(alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>6p</sub> es haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilsulfaniloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

Q<sub>bp</sub> es cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> monosustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, -C(O)OH y -C(O)NH<sub>2</sub>.

5 9. Un compuesto de fórmula VI-a

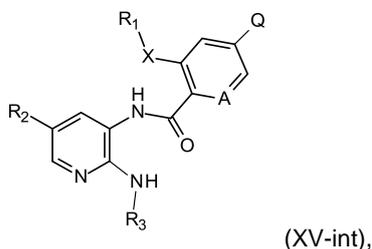


donde

A, Q, X<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1; y

X<sub>b30</sub> es halógeno.

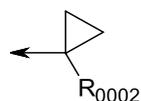
10 10. Un compuesto de fórmula XV-int



donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X y A son como se define en la fórmula I en la reivindicación 1; y

Q es un grupo



15

donde R<sub>0002</sub> es ciano.

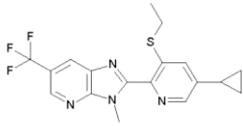
11. Una composición pesticida, que comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o, cuando proceda, un tautómero de este, en cada caso en forma libre o en forma salina que se pueda utilizar agroquímicamente, como principio activo y al menos un auxiliar.

20 12. Un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición de acuerdo con la reivindicación 11 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.

25 13. Un método para la protección de material de propagación vegetal del ataque por plagas, que comprende tratar el material de propagación o el sitio, donde el material de propagación está plantado, con una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

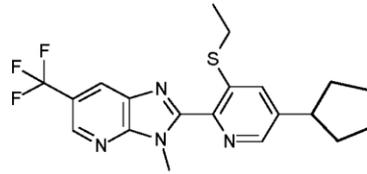
14. El material de propagación vegetal tratado de acuerdo con el método descrito en la reivindicación 13.

15. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



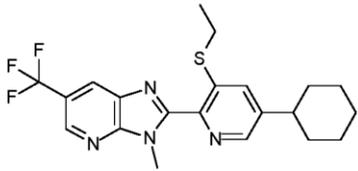
P1

;



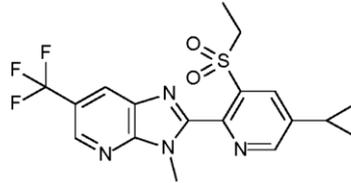
P2

;



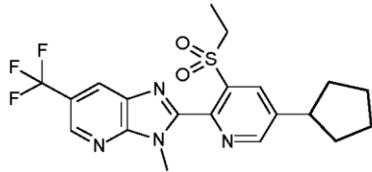
P3

;



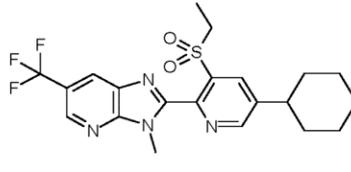
P4

;



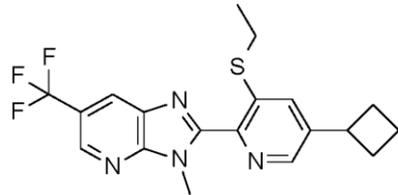
P5

;



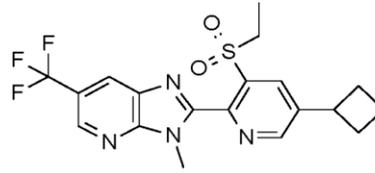
P6

;



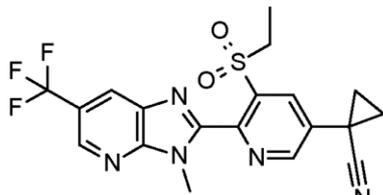
P7

;



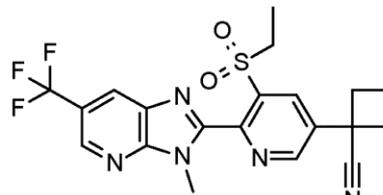
P8

;



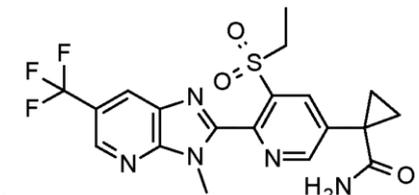
P9

;



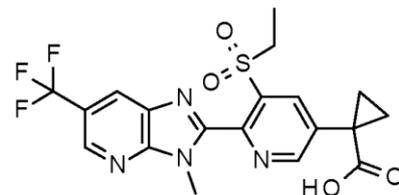
P10

;



P11

;



P12

;

