

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 503**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09745553 .9**
96 Fecha de presentación: **13.05.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2297136**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Compuestos piridilpiperidina insecticidas**

30 Prioridad:
15.05.2008 GB 0808888

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2012

73 Titular/es:
Syngenta Participations AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:
CASSAYRE, Jérôme Yves;
CORSI, Camilla;
PITTERNA, Thomas y
MAIENFISCH, Peter

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 378 503 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

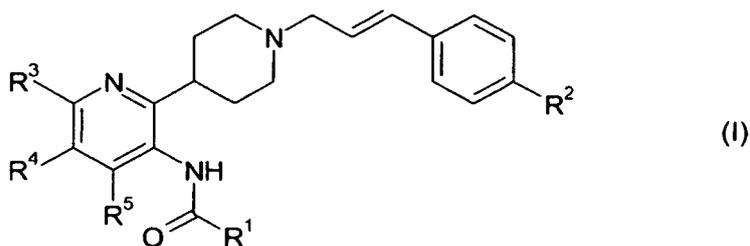
Compuestos piridilpiperidina insecticidas.

La presente invención se refiere a determinados derivados de piperidina, a compuestos intermedios usados para prepararlos, a procedimientos para usarlos para combatir y controlar plagas de insectos, ácaros, moluscos y nemátodos y a composiciones insecticidas, acaricidas, molusquicidas y nematocidas que los comprenden.

Por ejemplo, en el documento WO 2006/003494 se desvelan derivados de piperidina con propiedades insecticidas.

Se ha descubierto ahora, de manera sorprendente, que algunos derivados de piperidina poseen propiedades insecticidas mejoradas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₃) o haloalquilo (C₁-C₃);

R² es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxilo (C₁-C₄);

R³ Es trifluorometilo, difluorometilo o difluorometoxilo y R⁴ es hidrógeno, flúor o cloro, o

R³ es flúor, cloro o bromo y R⁴ es flúor, cloro o trifluorometilo; y

R⁵ es hidrógeno o halógeno; o sales o *N*-óxidos del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos o formas tautoméricas. La presente invención engloba la totalidad de dichos isómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos, en todas las proporciones, así como formas isotópicas, tales como compuestos de deuterio.

Cada resto alquilo, bien solo o como parte de un grupo mayor (tal como alcoxilo), es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butil o *terc*-butilo. Los grupos alquilo son preferentemente grupos alquilo (C₁-C₄) y, lo más preferentemente, grupos alquilo (C₁-C₃).

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos haloalquilo son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos iguales o diferentes de halógeno y son, por ejemplo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Las sales comprenden una versión cargada de un compuesto de fórmula (I) y un contraión de carga opuesta. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener carga positiva, por ejemplo, en el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, si el átomo de nitrógeno es cuaternizado mediante protonación con un ácido orgánico o inorgánico, o si el átomo de nitrógeno es cuaternizado mediante alquilación, por ejemplo, con un grupo metilo. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido but-3-enoico, ácido 2-cloro-benzoico, ácido 2-cloro-6-fluoro-benzoico, ácido 5-cloro-2-fluoro-benzoico, ácido (2-cloro-fenil)-acético, ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico, ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido 2-etil-hexanoico, ácido hidroxil-acético, ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico, ácido 2-hidroxi-propiónico, ácido isobutírico, ácido (naftalen-2-ilsulfanil)-acético, ácido (*E*)-octadec-9-enoico, ácido 4-fenoxi-butírico, ácido 4-fenil-butírico, ácido 1,3,4,5-tetrahidroxi-ciclohexanocarboxílico, ácido tiofen-2-il-acético o ácido 9*H*-xanten-9-carboxílico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido fosfórico. Los contraiones aniónicos adecuados incluyen, por ejemplo, el anión ácido disociado o un anión simple, tal como hidróxido, cloruro o bromuro.

Los *N*-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que se ha oxidado un átomo de nitrógeno. En particular, los *N*-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que se ha oxidado el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina. Los agentes oxidantes que pueden convertir un compuesto de fórmula (I) en el *N*-óxido de fórmula (I) incluyen peróxido de hidrógeno acuoso.

A continuación, se exponen los grupos preferidos para R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en cualquiera de sus combinaciones.

Preferentemente, R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo o trifluorometilo.

Más preferentemente R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro o metilo.

Lo más preferente es que R¹ sea pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor o cloro.

Preferentemente R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxilo o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo.

5 Más preferentemente, R² es flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxilo.

Más preferentemente, R² es cloro, bromo o trifluorometilo.

Preferentemente, R⁵ es hidrógeno, flúor o cloro.

Más preferentemente, R⁵ es hidrógeno o cloro.

Más preferentemente, R⁵ es hidrógeno.

10 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R³ es trifluorometilo, y R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ib) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es cloro, R⁴ es flúor y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

15 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ic) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ y R⁴ son ambos cloro y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Id) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es bromo, R⁴ es flúor y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ie) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es bromo, R⁴ es cloro y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

20 Una realización preferida son compuestos de fórmula (If) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es cloro, R⁴ es trifluorometilo y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ig) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es bromo, R⁴ es trifluorometilo y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

25 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ih) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es trifluorometilo, R⁴ es cloro y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ij) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R³, R⁴ y R⁵ son cloro; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ik) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ es trifluorometilo, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es flúor; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

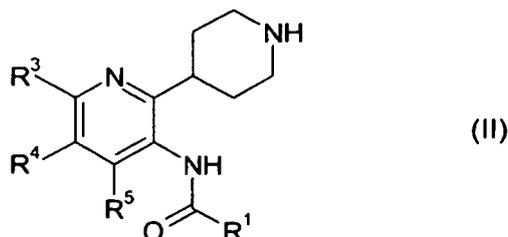
30 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Im) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R³ es flúor, R⁴ es trifluorometilo y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (In) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y R³ y R⁴ son ambos flúor y R⁵ es hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

35 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Io) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R³ es difluorometilo, y R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

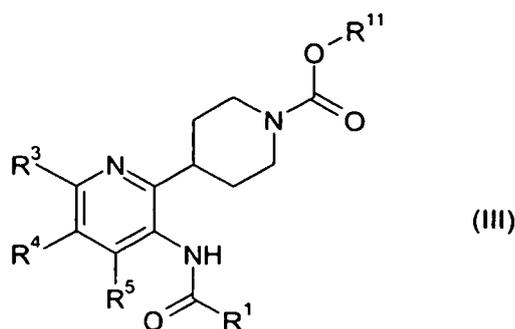
Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ip) en la que R¹ y R² son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y R³ es difluorometoxilo, y R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno; o sales o *N*-óxidos de los mismos.

Ciertos compuestos intermedios son nuevos, y como tales, forman un aspecto adicional de la invención. Uno de dichos grupos de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (II)



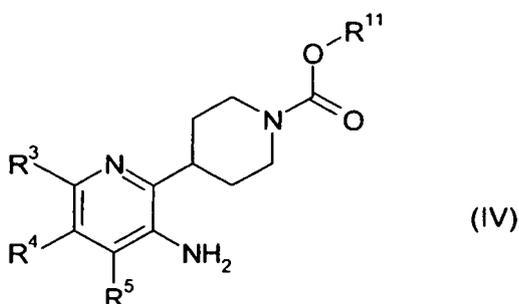
40 en la que R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). Las preferencias para R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (III)



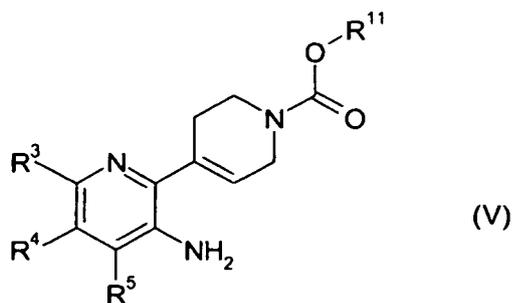
5 en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), tal como *tert*-butilo, alquenilo (C₁-C₆), tal como alilo, o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). R¹¹ es preferentemente *tert*-butilo. Las preferencias para R¹, R³, R⁴ y R⁵ son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (IV)



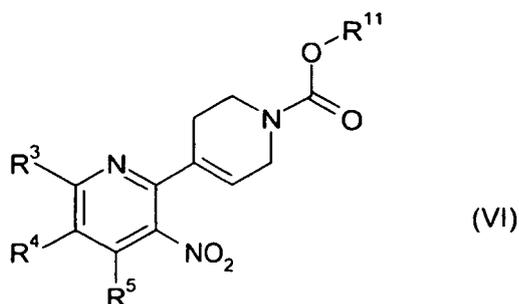
10 en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), tal como *tert*-butilo, alquenilo (C₁-C₆), tal como alilo, o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). R¹¹ es preferentemente *tert*-butilo. Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (V)



15 en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), tal como *tert*-butilo, alquenilo (C₁-C₆), tal como alilo, o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). R¹¹ es preferentemente *tert*-butilo. Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (VI)



en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), tal como *tert*-butilo, alquenido (C₁-C₆), tal como alilo, o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). R¹¹ es preferentemente *tert*-butilo. Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Como se menciona en el documento WO 2006/003494, los compuestos de la invención pueden fabricarse mediante una diversidad de procedimientos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos tales como Lepidópteros, Dípteros, Hemípteros, Tisanópteros, Ortópteros, Dictiópteros, Coleópteros, Sifonápteros, Himenópteros e Isópteros y también otras plagas de invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nemátodos y moluscos. En lo sucesivo, en el presente documento, a los insectos, ácaros, nemátodos y moluscos se les denomina colectivamente plagas. Las plagas que pueden combatirse y controlarse usando los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (término que incluye el cultivo de especies cosechables para obtener productos alimentarios y fibras), horticultura y cría de ganado, animales de compañía, silvicultura y almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutos, grano y madera); plagas asociadas con el deterioro de estructuras fabricadas por el hombre y la transmisión de enfermedades del hombre y animales y también plagas molestas (tal como moscas).

Ejemplos de especies de animales nocivos que pueden controlar los compuestos de fórmula (I) incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (áfido), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (cápsides), *Dysdercus* spp. (cápsides), *Nilaparvala lugens* (saltapuntas), *Nepholettix inciticeps* (saltahojas), *Nezara* spp. (chinchas), *Euschistus* spp. (chinchas), *Leptocorisa* spp. (chinchas), *Frankliniella occidentalis* (trips), *Thrips* spp. (trips), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Anthonomus grandis* (gorgojo del algodón), *Aonidiella* spp. (insectos de escamas), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (barrenador del maíz europeo), *Spodoptera lilloralis* (gusano de la hoja del algodón), *Heliothis virescens* (gusano cogollero del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano cogollero del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano elotero), *Sylepta derogata* (enrollador de la hoja de algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla dorso de diamante), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (barnador del tallo del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortioceles terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de las raíces), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Tetranychus urticae* (arañuela de dos manchas), *Tetranychus cinnabarinus* (arañuela color carmín), *Phyllocoptura oleivora* (ácaro de la herrumbre de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro ancho), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata del bovino), *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), *Liriomyza* spp. (minador de hojas), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscardones), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de las *Mastotermitidae* (por ejemplo *Mastotermes* spp.), las *Kalotermitidae* (por ejemplo *Neotermes* spp.), la *Rhinotermitidae* (por ejemplo *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus* y *R. santonensis*) y las *Termitidae* (por ejemplo *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (hormiga del fuego), *Monomorium pharaonis* (hormiga de los faraones), *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojos mordedores y chupadores), *Meloidogyne* spp. (nemátodos de los nudos de las raíces), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nemátodos quiste), *Pratylenchus* spp. (nemátodos de la lesión), *Rhodopholus* spp. (nemátodos excavadores de la banana), *Tylenchulus* spp. (nemátodos de los cítricos), *Haemonchus contortus* (gusano alambre), *Caenorhabditis elegans* (angilula del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nemátodos gastrointestinales) y *Deroceras reticulatum* (babosa).

Por lo tanto la invención proporciona un procedimiento para combatir y controlar insectos, ácaros, nemátodos o moluscos que comprende aplicar una cantidad eficaz desde un punto de vista insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a un animal nocivo, a un lugar donde se encuentra un animal nocivo, preferentemente a una planta, o a una planta susceptible de ser atacada por un animal nocivo. Los compuestos de fórmula (I) se usan preferentemente contra insectos, ácaros o nemátodos.

El término "planta", como se usa en el presente documento, incluye plántulas, arbustos y árboles.

- Debe entenderse que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas (por ejemplo inhibidores de ALSI, GS-, EPSPS-, PPO- y HPPD) por procedimientos de cultivo convencionales o por modificación mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, por procedimientos de cultivo convencionales es la colza de verano (canola) Clearfield®. Ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas por procedimientos de modificación mediante ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato disponibles en el mercado con las marcas registradas RoundupReady® and LibertyLink®.
- También debe entenderse por cultivos los que se han vuelto resistentes a insectos dañinos por procedimientos de modificación mediante ingeniería genética, por ejemplo, maíz Bt (resistente al barrenador europeo del maíz), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y patata Bt (resistente al escarabajo de Colorado). Son ejemplos de maíz Bt los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Son ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia a insecticidas y que expresan una o más toxinas Knockout® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®.
- Los cultivos de plantas o material de semilla de los mismos pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de insectos (sucesos transgénicos "apilados"). Por ejemplo, la semilla puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida Cry3 y ser al mismo tolerante a glifosato.
- También debe entenderse por cultivos los que se obtienen por procedimientos de cultivo convencionales o por modificación mediante ingeniería genética y que contienen los denominados rasgos de producción (es decir estabilidad mejorada durante el almacenamiento, valor nutricional más alto y sabor mejorado).
- Con el fin de aplicar un compuesto de fórmula (I), como un insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida, a un animal nocivo, a un lugar donde se encuentra un animal nocivo o a una planta susceptible de ser atacada por un animal nocivo, un compuesto de fórmula (I) se formula habitualmente en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (AT).
- Los AT son productos químicos que pueden modificar las propiedades de la interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y, con ello, conduciendo a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsificación y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, del 0,0001 al 95 %, más preferentemente del 1 al 85 %, por ejemplo del 5 al 60 % de un compuesto de fórmula (I). La composición se usa generalmente para el control de plagas, de manera que un compuesto de fórmula (I) se aplica a una tasa de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferentemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferentemente de 1 g a 1 kg por hectárea.
- Cuando se usa en un abono para semillas, un compuesto de fórmula (I) se usa a una tasa de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo 0,001 o 0,05 g), preferentemente de 0,005 g a 10 g, más preferentemente de 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad eficaz desde un punto de vista insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente del mismo adecuado. La composición es preferentemente una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida.
- En otro aspecto adicional la presente invención proporciona un procedimiento para combatir y controlar plagas en un sitio que comprende tratar la plaga o el sitio de la plaga con una cantidad eficaz desde un punto de vista insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) se usan preferentemente contra insectos, ácaros o nemátodos.
- Las composiciones pueden seleccionarse a partir de diversos tipos de formulación, incluyendo polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), granos dispersables en agua (GD), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (CS), líquidos miscibles en aceite (LA), líquidos de volumen ultrabajo (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (AEA) como de agua en aceite (AGA)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CSU), aerosoles, formulaciones nebulizadoras/fumigadoras, suspensiones en cápsula (SC) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cualquier caso dependerá del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).
- Los espolvoreables (PE), pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, tierra de infusorios, creta, tierra de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla para formar un polvo fino.
- Los polvos solubles (PS) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tal como polisacáridos) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. Después la mezcla se muele para formar un polvo fino. Composiciones similares también pueden granularse para formar gránulos solubles en agua (GS).

Los polvos humectables (PH) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. Después la mezcla se muele para formar un polvo fino. Composiciones similares también pueden granularse para formar gránulos dispersables en agua (GD).

Los gránulos (GR) pueden formarse granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en forma de polvo, o a partir de gránulos brutos pre-conformados, absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulguita, tierra de Fuller, tierra de infusorios, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando si fuera necesario. Los agentes que se usan normalmente para ayudar a la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo, alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes de adhesión (tales como poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También pueden incluirse en los gránulos uno o más de otros aditivos (por ejemplo un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) pueden prepararse disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o glicol-éter. Estas disoluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución el agua o prevenir la cristalización en un depósito pulverizador).

Los concentrados emulsionables (CE) o emulsiones de aceite en agua (ACA) pueden prepararse disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contiene opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para su uso en los CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tal como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ilustrados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tal como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tal como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetil-amidas de ácidos grasos (tal como dimetilamida de ácidos grasos C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto CE puede emulsionarse espontáneamente tras la adición de agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización a través de un equipo adecuado. La preparación de un ACA implica obtener un compuesto de fórmula (I) ya sea como un líquido (si no es un líquido a la temperatura ambiente, puede fundirse a una temperatura razonable, típicamente por debajo de 70 °C) o en disolución (disolviendo en un disolvente apropiado) y después emulsionando el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más ATA a alta cizalla, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para su uso en los ACA incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que poseen una baja solubilidad en agua.

Las microemulsiones (ME) pueden prepararse mezclando agua con una combinación de uno o más disolventes con uno o más AT, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica, termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está inicialmente presente en el agua o en la mezcla de disolvente/AT. Los disolventes adecuados para su uso en las ME incluyen los citados anteriormente en el presente documento para su uso en los CE o en las ACA. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (el sistema que esté presente puede determinarse por mediciones de conductividad) y puede ser adecuado para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para la dilución en agua, ya sea permaneciendo como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional.

Los concentrados en suspensión (CSU) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles, finamente divididas, de un compuesto de fórmula (I). Los CSU pueden prepararse moliendo con bolas o con perlas el compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. En la composición pueden incluirse uno o más agentes humectantes y un agente de suspensión para reducir la tasa a la que se sedimentan las partículas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede molerse en seco y añadir a agua, que contiene agentes descritos anteriormente para preparar el producto final deseado.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo n-butano). Un compuesto de fórmula (I) también puede disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible con agua, tal como n-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en bombas pulverizadoras no presurizadas y accionadas manualmente.

Un compuesto de fórmula (I) puede mezclarse en el estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.

Las suspensiones en cápsula (SEC) pueden prepararse de una manera similar a la preparación de formulaciones ACA pero con una etapa de polimerización adicional de modo que se obtiene una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la que cada gotita de aceite está encapsulada por una envuelta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente para mismo. La envuelta polimérica puede producirse mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un proceso de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y pueden usarse para el tratamiento de semillas.

También puede formularse un compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el comportamiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución sobre superficies, resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos pulverizadores basados en aceites, por ejemplo determinados aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y aceite de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes bio-reforzadores (ingredientes que pueden ayudar a o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).

Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse para su uso como un tratamiento de semillas, por ejemplo, en forma de una composición en polvo que incluye un polvo para el tratamiento de las semillas en seco (SS), un polvo soluble en agua (PSS) o un polvo dispersable en agua (PDA) para el tratamiento de la suspensión o en forma de una composición líquida, incluido un concentrado fluible (CF), una disolución (SL) o una suspensión en cápsula (SCA). Las preparaciones de composiciones de SS, PSA, PDA, CF y SL son muy similares a las de las composiciones de PE, PSA, PH, CSU y CD, respectivamente, descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas pueden incluir un agente para ayudar a la adherencia de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película).

Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser AT en superficie de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

AT adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de amina.

AT aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo lauril sulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecylbencenosulfonato de sodio, dodecylbencenosulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de di- y tri-isopropil-naftaleno sulfonatos de sodio), éter sulfatos, alcohol-éter-sulfato (por ejemplo lauret-3-sulfato de sodio), éter-carboxilatos (por ejemplo lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo la reacción entre el alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, parafina o sulfonatos de olefina, tauratos y lignosulfonatos.

AT adecuados de tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

AT adecuados de tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (tal como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales, derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de polietilenglicol de ácido graso); óxidos de amina (por ejemplo óxido de lauril dimetil amina); y lecitinas.

Agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas expandibles (tales como bentonita o atapulguita).

Un compuesto de fórmula (I) puede aplicarse mediante cualquiera de los medios conocidos para aplicar compuestos pesticidas. Por ejemplo, puede aplicarse, de manera formulada o no formulada, a las plagas o a un lugar de las plagas (tales como un hábitat de las plagas, o una planta en desarrollo propensa a infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, los tallos, las ramas o las raíces, a la semilla antes de plantarla o a otros medios en los que las plantas se desarrollan o van a plantarse (tal como el suelo que rodea las raíces, el suelo en general, el agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónico), directamente o puede rociarse, espolvorearse, aplicarse por inmersión, aplicarse como una formulación de crema o pasta, aplicarse como un vapor o aplicarse a través de la distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o en un entorno acuoso.

Un compuesto de fórmula (I) también puede inyectarse en las plantas o rociarse sobre la vegetación usando técnicas de rociado electrodinámico u otros métodos de bajo volumen o aplicarse mediante sistemas de irrigación terrestres o aéreos.

Las composiciones para su uso como preparaciones acuosas (disoluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una elevada proporción del principio activo, añadiéndose el concentrado al agua antes del uso. Estos concentrados, que pueden incluir CD, CSU, CE, ACA, ME GS, PS, PH, GD y SEC, se requieren a menudo para resistir el almacenamiento durante períodos prolongados, y después de dicho almacenamiento, para ser capaces de añadirles al agua para formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un tiempo suficiente para permitir que se apliquen mediante un equipo de rociado convencional. Tales preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo del 0,0001 al 10 % en peso) dependiendo del fin para el que vayan a usarse.

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse en mezclas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes que contienen nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuados incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen adecuadamente hasta el 25 % en peso del compuesto de fórmula (I).

5 Por tanto la invención también proporciona una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (I).

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros compuestos que poseen actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que poseen actividad fungicida o que poseen actividad reguladora del crecimiento de las plantas, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

10 El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de la composición o puede mezclarse con uno o más principios activos adicionales tales como un pesticida, fungicida, agente sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento de plantas, en caso apropiado. Un principio activo adicional puede: proporcionar una composición que posea un espectro de actividad más amplio o una persistencia aumentada en un lugar; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo aumentando la velocidad del efecto o superando la repelencia) del compuesto de fórmula (I); o ayudar a superar o prevenir el desarrollo de la resistencia a componentes individuales.

15 El principio activo adicional particular dependerá de la utilidad pretendida de la composición. Ejemplos de pesticidas adecuados incluyen los siguientes:

- a) Piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para los peces (por ejemplo etofenprox), piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina o carboxilato de 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil)ciclopropano;
- 20 b) organofosfatos, tales como profenofos, sulprofos, acefato, metil-paration, azinfos-metilo, demeton-s-metilo, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxim, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, fenitrotión, fostiazato o diazinona;
- 25 c) Carbamatos (incluyendo aril-carbamatos), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
- d) Benzoil ureas, tales como diflubenzurona, triflumurona, hexaflumurona, flufenoxurona o clorfluazurona;
- e) Compuestos orgánicos de estaño, tales como cihexatina, óxido de fenbutatina o azociclotina;
- f) Pirazoles, tales como tebufenpirad y fenpiroximato;
- 30 g) Macrólidas, tales como avermectinas o milbemicinas, por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad, azadiractina o espinetoram;
- h) Hormonas o feromonas;
- i) Compuestos organoclorados, tales como endosulfan (en particular alfa-endosulfan), hexacloruro de benceno, DDT, clordano o dieldrin;
- 35 j) Amidinas, tales como clordimeform o amitraz;
- k) Agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- l) Compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefuran, tiametoxam, clotianidin, nitiazina o flonicamid;
- m) Diacrilhidrazinas, tales como tebufenozida, cromafenozida o metoxifenozida;
- 40 n) Difenil éteres, tales como diofenolan o piriproxifeno;
- o) Indoxacarb;
- p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina;
- r) Espirotetramat, espiroclifeno o espiromesifeno;
- 45 s) Diamidas, tales como flubendiamida, clorantraniliprol (Rynaxypyr®) o ciantraniliprol;
- t) Sulfoxaflor; o
- u) Metaflumizona.

Además de las clases químicas principales de pesticidas indicadas anteriormente, en la composición pueden emplearse otros pesticidas que poseen dianas particulares, si fuera apropiado, para la utilidad pretendida de la composición. Por ejemplo, para uso en el arroz, pueden emplearse insecticidas selectivos para cultivos particulares, por ejemplo insecticidas específicos para barrenadores (tales como cartap) o insecticidas específicos para saltamontes (tales como buprofezina). Como alternativa, en las composiciones también pueden incluirse insecticidas o acaricidas específicos para especies/etapas de insectos (por ejemplo ovo-larvicidas acaricidas, tales como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox o tetradifón; motilicidas acaricidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas,

tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores de crecimiento, tales como hidrametilnona, cirmazina, metopreno, clorfluazurona o diflubenzurona).

Ejemplos de compuestos fungicidas que se pueden incluir en la composición de la invención son (*E*)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-iminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbenzoimidazol-1-sulfonamida, α -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- γ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamida), 3-5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetilsiltiltiofen-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC3 82042), *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropano-carboxamida, acibenzolar (CGA245704), alanicarb, aldiform, anilazina, azaconazol, azoxistrobín, benalaxil, benomil, biloxazol, bitertanol, blasticidín-S, bromuconazol, bupirimato, captafol, captán, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxín, carpropamid, carvone, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilación, compuestos que contienen cobre, tales como oxocloruro de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Burdeos, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, 1,1'-dióxido de di-2-piridil-disulfuro, diclofluamid, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiosulfato de *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorph, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditionón, dodecil-dimetil-cloruro de amonio, dodemorph, dodina, doguadina, edifenfós, epoxiconazol, etirimol, etil(*Z*)-*N*-bencil-*N*[(metil(metil-tioetilideoaminooxicarbonil)amino)tió]- β -alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid (KBR2738), fenciclonilo, fenpropidín, fenpropimorph, acetato de fentín, hidróxido de fentín, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), isopropanil-butil-carbamato, isoprotiolo, kasugamicín, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominostrobin, miclobutanil, neoasozól, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotalisopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de mercurio orgánico, oxadixil, oxasulfurón, oxolinicacid, oxpoconazol, oxicarboxín, pefurazoato, penconazol, pencicurón, óxido de fenazín, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftaluro, picoxistrobín (ZA 1963), polioxín D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, pirazofós, pirifenox, pirimetanil, piroquilón, piroxifur, pinolnitrín, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifén, quintozeno, sipconazol (F-155), pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomycin, azufre, tebuconazol, teclotalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamid, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolclofós-metilo, tolilfluamid, triadimefón, triadimenol, triazbutil, triazóxido, tricloclazol, tridemorph, trifloxistrobín (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozólín, zineb y ziram. Los compuestos de fórmula (I) pueden mezclarse con el suelo, turba u otro medio de enraizamiento para la protección de plantas contra enfermedades fúngicas foliares o transmitidas por las semillas o transmitidas por el suelo.

Ejemplos de agentes sinérgicos adecuados para uso en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxan y dodecil imidazol.

Herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas adecuados para su inclusión en las composiciones dependerán de la diana pretendida y del efecto requerido.

Un ejemplo de un herbicida selectivo del arroz que puede incluirse es el propanilo. Un ejemplo de un regulador del crecimiento de las plantas para su uso en el algodón es PIX™.

Algunas mezclas pueden comprender principios activos que poseen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de tal manera que no se prestan por sí mismas al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, pueden prepararse otros tipos de formulación. Por ejemplo, cuando un principio activo sea un sólido insoluble en agua y el otro un líquido insoluble en agua, puede ser posible, no obstante, dispersar cada uno de los principios activos en la misma fase acuosa continua dispersando el principio activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de un CSU), pero dispersando el principio activo líquido como una emulsión (usando una preparación análoga a la de una ACA). La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).

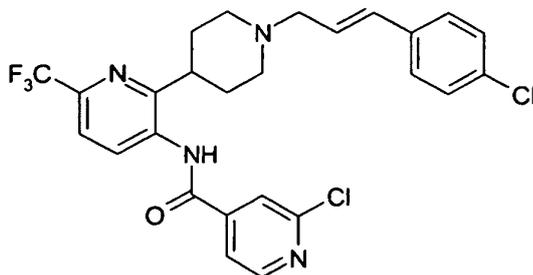
La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos:

CL-EM. Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass, Manchester, RU) o ZQ (Waters Corp. Milford, MA, EE.UU.) dotado de una fuente de electronebulización (IES; temperatura de la fuente: 80 a 100 °C; temperatura de desolvatación: 200 a 250 °C; voltaje del cono: 30 V; flujo gaseoso del cono: 50 l/h, flujo gaseoso de la desolvatación: 400 a 600 l/h, intervalo de masas: 150 a 1.000 Da) y una CLAR Agilent 1100 (columna: Gemini C18, tamaño de partícula: 3 μ m, 110 Angstrom, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE.UU.); temperatura de la columna: 60 °C; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: H₂O/HCOOH 100:0,05; eluyente B: MeCN/MeOH/HCOOH 80:20:0,04; gradiente: 0 min B al 5 %; 2-2,8 min B al 100 %; 2,9-3 min B al 5 %; detección UV: 200-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió tras la columna antes del análisis de EM. TR representa tiempo de retención.

60 Ejemplo 1

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-

hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto A14 de la Tabla A).



Etapa A: se trató una solución de 3-amino-2-cloro-6-trifluorometil-piridina (0,890 g), *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxílico (1,4 g) (preparado como se describe en el documento WO 2006/003494) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,200 g) en 1,2-dimetoxietano (45 ml) con fosfato potásico acuoso (1,1M) (1,92 g). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 horas. El procesamiento acuoso con acetato de etilo produjo un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1), dando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 288 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,50 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

Etapa B: se disolvió el compuesto obtenido en la Etapa A (1 g) en etanol (40 ml) y, tras desgasear, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 % en peso) (100 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. La filtración sobre Celite® proporcionó *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 290/292 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

Etapa C: se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (1 g) en tolueno (40 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml) y luego con cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo. El cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo se preparó a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico (0,496 g) y cloruro de oxalilo (0,346 ml) en diclorometano (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso (saturado), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1), proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,1 g). EM (EN+) 485/487 (MH+), 429/431 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Etapa D: se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (300 mg) en diclorometano (15 ml) con ácido trifluoroacético (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente y el secado del sólido a un alto vacío proporcionó trifluoroacetato de 2-cloro-*N*-(6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida. Se disolvió la sal en acetonitrilo (15 ml) y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,430 ml) y cloruro de 4-cloro-cinnamilo (112 mg) (preparado según lo descrito en el documento WO 2003/106457) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) produjo 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (103 mg) en forma de un sólido. p.f.: 134-135 °C; EM (EN+) 535/ 537/539 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,83 (d, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1:

Tabla A:

Compuestos de fórmula (Ia)					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)

ES 2 378 503 T3

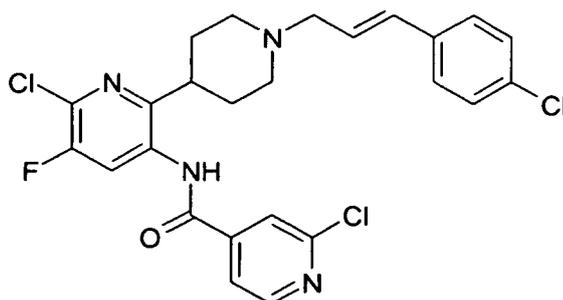
A1	pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,24 min	535
A2	2-fluoro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,25 min	503/504/505
A3	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,37 min	519 / 521
A4	2-fluoro-pirid-4-ilo	bromo	53-59 °C	1,37 min	563 / 565
A5	2-fluoro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,37 min	553/555/557
A6	2-fluoro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,44 min	569/571/573
A7	3-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	139-141 °C	1,32 min	51 / 521 / 523
A8	2,6-difluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,37 min	537/539/541
A9	2,6-difluoro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,35 min	577/578/579
A10	2,3,5-trifluoro-pirid-4-ilo	cloro	84-86 °C	1,42 min	555/557/559
A11	2,3,5-trifluoro-pirid-4-ilo	bromo	84-86 °C	1,43 min	601 / 603
A12	2-cloro-pirid-4-ilo	hidrógeno	espuma	1,30 min	501/503/505
A13	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,28 min	519/521/523
A14	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	134-135 °C	1,37 min	535/537/539
A15	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,41 min	581 / 583
A16	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	62-65 °C	1,39 min	569/571/573
A17	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,42 min	585 / 587
A18	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,42 min	571 /573/575
A19	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,43 min	615/617/619
A20	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,46 min	603/605/607
A21	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,38 min	553/555/557
A22	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,50 min	571/573/575
A23	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,52 min	615/617/619
A24	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,47 min	603/605/607
A25	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,57 min	619/621 /623
A26	2-cloro-3-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,37 min	553/555/557
A27	2-cloro-3-fluoro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,39 min	599/601/603
A28	2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,39 min	549/551/553

(Continuación)

A29	2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,41 min	595/597/599
A30	2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,45 min	583/587/589
A31	2-difluorometil-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,34 min	551 /553/555
A32	2-clorodifluorometil-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,42 min	585/587/589
A33	2-clorodifluoro-metil-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,45 min	631 / 633
A34	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,39 min	553 / 555
A35	5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,37 min	553/555/557
A36	2-trifluorometil-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,45 min	569 / 571
A37	2-trifluorometil-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,46 min	613/615/617
A38	2-cloro-pirid-4-ilo	1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo	espuma	1,45 min	617 / 619

Ejemplo 2

- 5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-{6-cloro-1'-[(E)-3-(4-clorofenil)-alil]-5-fluoro-1',2', 3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B1 de la Tabla B).



10 Etapa A: se trató con una solución desgasificada de carbonato sódico (7,6 g) en agua (72 ml) una solución desgasificada de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina (3,5 g), *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (8,89 g) (preparado según lo descrito en el documento WO 2006/003494) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,84 g) en dioxano (157 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano / acetato de etilo 8:2) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,6 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 294 (MH⁺), 238 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 2,53 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

20 Etapa B: se disolvió el compuesto obtenido en la Etapa A (4,4 g) en etanol (170 ml). Se añadieron formiato de amonio (9,4 g) y después paladio sobre carbón vegetal (10 % en peso) (1 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos, se filtró sobre Celite® y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando

tert-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,3 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 296 (MH+), 240 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

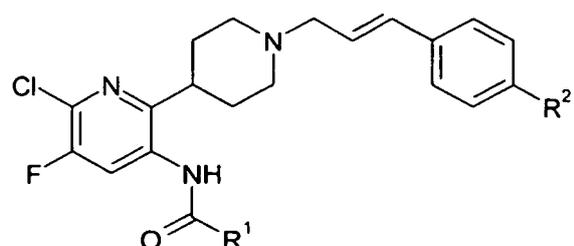
5 Etapa C: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,4 g) y *N*-clorosuccinimida (1,72 g) en *N*-metil-pirrolidinona (35 ml) a 110 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo varias veces con éter dietílico. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico acuoso (diluido) y agua, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano / acetato de etilo 8:2) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-6-cloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2,9 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 10 330 (MH+), 274 / 276 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,76 (d, 1H).

15 Etapa D: se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (2 g) en diclorometano (100 ml) con hidrogenocarbonato sódico (5 g) y luego con cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo. El cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo se preparó a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico (1,24 g) y cloruro de oxalilo (0,72 ml) en diclorometano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en hidrogenocarbonato sódico acuoso (saturado), se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 6-cloro-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2,2 g). EM (EN+) 369 / 371 (MH+-BOC).

20 Etapa E: se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (366 mg) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La evaporación del disolvente y la precipitación en éter dietílico produjo trifluoroacetato de 2-cloro-*N*-(6-cloro-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida. Se disolvió la sal en acetonitrilo (10 ml) y se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,78 ml) y cloruro de 4-cloro-cinnamilo (138 mg) (preparado según lo descrito en el documento WO 2003/106457) a temperatura ambiente durante 12 horas y luego a 50 °C durante 4 horas. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), proporcionando 2-cloro-*N*-(6-cloro-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (210 mg) en forma de un sólido. p.f. 71-73 °C; EM (EN+) 519 / 521 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,81 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,74 (m, 1 H), 3,16 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,30 (dt, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,63 (dd, 1 H), 7,79 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

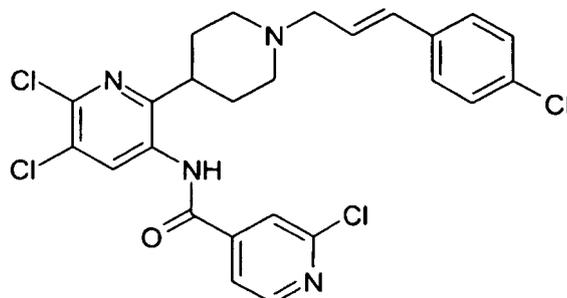
30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2:

Tabla B:

Compuestos de fórmula (Ib):					
					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
B1	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	71-73 °C	1,42 min	519 / 521
B2	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,35 min	503 / 505
B3	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	74-76 °C	1,28 min	503 / 505
B4	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	73-75 °C	1,35 min	563/565/567
B5	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	70-72 °C	1,38 min	553 / 555
B6	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	68-69 °C	1,41 min	569 / 571
B7	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,44 min	553/555/557
B8	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,54 min	601 / 603

Ejemplo 3

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{5,6-dicloro-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto C1 de la Tabla C).



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2 partiendo de 2,5-dicloro-3-amino-piridina en lugar de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina. La Etapa B fue reemplazada por el siguiente procedimiento:

10 Etapa B': se hidrogenó la tetrahidropiridina intermedia obtenida en la Etapa A (3 g) en metanol (350 ml) a 80 °C e hidrógeno a 10⁴ kPa en presencia de tetrafluoroborato de 1,1'-bis(di-*iso*-propil-fosfin)ferroceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (46 mg) durante 21 horas, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Como alternativa, este compuesto intermedio se puede obtener según lo descrito en el documento WO 2006/003494 usando un acoplamiento de Negishi entre 2,5-dicloro-3-amino-piridina y *tert*-butiléster de ácido 4-yodo-piperidin-1-carboxílico.

- 15 2-Cloro-*N*-{5,6-dicloro-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: p.f. 71-73 °C; EM (EN+) 535/ 537/ 539 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,81 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,26 (dt, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,8 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,62 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3:

20

Tabla C:

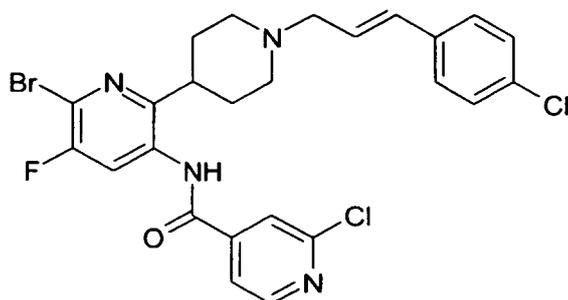
Compuestos de fórmula (Ic)					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
C1	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	71-73 °C	1,44 min	535/537/539
C2	pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,47 min	615/617/619
C3	2-cloro-pirid-4-ilo	hidrógeno	espuma	1,38 min	501/503/505
C4	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,31 min	519/521/523
C5	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	85-87 °C	1,43 min	579/581/583
C6	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,44 min	569/571/573

(Continuación)

C7	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,49 min	585/587/589
C8	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,41 min	553/555/557
C9	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,45 min	569/571/573
C10	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,28 min	501 / 503
C11	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,52 min	619/621/623
C12	2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo	cloro	88-92 °C	1,42 min	551 / 553
C13	2-cloro-6-metil- pirid-4-ilo	trifluorometilo	84-87 °C	1,46 min	583 / 585
C14	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	67-71 °C	1,39 min	519/521
C15	2-fluoro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	77-80 °C	1,37 min	553 / 555
C16	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	206-209 °C	1,44 min	571/573/575

Ejemplo 4

- 5 El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-{6-bromo-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-2-cloro-isonicotinamida (Compuesto D3 de la Tabla D).



El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2 reemplazando la *N*-clorosuccinimida por *N*-bromosuccinimida en la Etapa C.

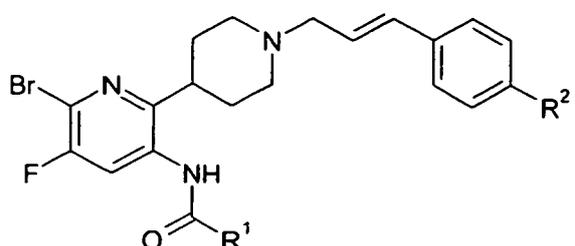
- 10 *N*-{6-Bromo-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-2-cloro-isonicotinamida:
EM (EN+) 563/565/567 (MH⁺); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,78 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 6,25 (dt, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,8 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4:

15

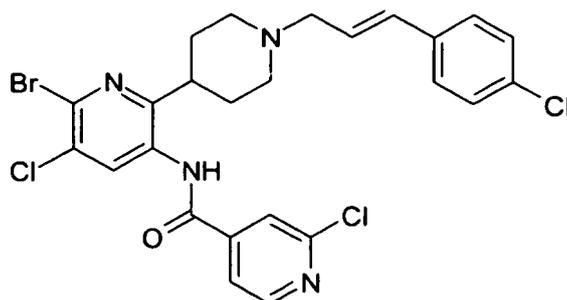
20

Tabla D:

Compuestos de fórmula (Id)					
					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico/p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
D1	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,34 min	547 / 549
D2	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,30 min	547/549/551
D3	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,40 min	563/565/567
D4	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,43 min	608 / 610
D5	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,40 min	597 / 599
D6	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,50 min	613/615/617
D7	2-cloro-pirid-4-ilo	2,2,2-trifluoroetoxilo	espuma	1,41 min	627/629/631
D8	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,54 min	597/599/601

Ejemplo 5

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-{6-bromo-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-cloro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-2-cloro-isonicotinamida (Compuesto E7 de la Tabla E).



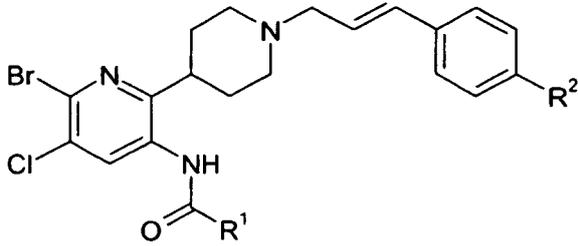
El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3 reemplazando la *N*-clorosuccinimida por *N*-bromosuccinimida en la Etapa C.

10 *N*-{6-Bromo-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-cloro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-2-cloro-isonicotinamida:
 p.f.: 90-92 °C ; EM (EN+) 579/581 /583 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,77 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 6,25 (dt, 1H), 6,48 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,60 (dd, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,63 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 5:

Tabla E:

Compuestos de fórmula (Ie)

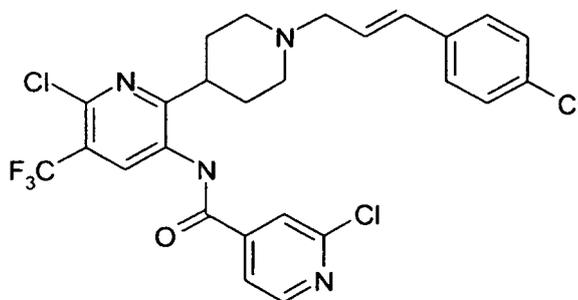


(Ie)

N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico/p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
E1	2-fluoro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,35 min	547 / 549
E2	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	80-83 °C	1,41 min	563 / 565 / 567
E3	2-fluoro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,40 min	607 / 609 / 611
E4	2-fluoro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,41 min	597 / 599 / 601
E5	2-fluoro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	espuma	1,42 min	613/615/ 617
E6	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	espuma	1,35 min	563 / 565 / 567
E7	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	90-92 °C	1,13 min	429 / 431 / 433
E8	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,45 min	623/625/627 /629
E9	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	97-99 °C	1,44 min	613/615/ 617
E10	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	78-80 °C	1,50 min	629 / 631 / 633
E11	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	86-87 °C	1,54 min	613/615/ 617

Ejemplo 6

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{6-cloro-1'-[(*E*)-3-(4-clorofenil)-alil]-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto F2 de la Tabla F).



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2 partiendo de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina (preparada según lo descrito en los documentos EP 178260 y EP 272824) en lugar de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina.

10 2-Cloro-*N*-{6-cloro-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: EM (EN+) 571 / 573/575 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,81 (m, 2H), 2,15 (m,4H), 2,79 (m,

1H), 3,19 (m,4H), 6,26 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,65 (d, 1H).

Como alternativa, este compuesto intermedio se puede obtener directamente mediante un acoplamiento de Suzuki, usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1, entre 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina y *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (preparado según lo descrito en el documento WO 2006/003494) seguido de una hidrogenación catalítica homogénea según lo descrito para el Ejemplo 2 (Etapa B').

La preparación de 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina a partir de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina fue como se explica a continuación. Se agitó una solución de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina (5 g) (preparada según lo descrito en los documentos EP 178260 y EP 272824) y *N*-clorosuccinimida (3,7 g) en acetonitrilo (125 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 3:1) produjo 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina (3,5 g): EM (EN+) 231 / 233 / 235 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 4,34 (s, 2H), 7,35 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6:

Tabla E:

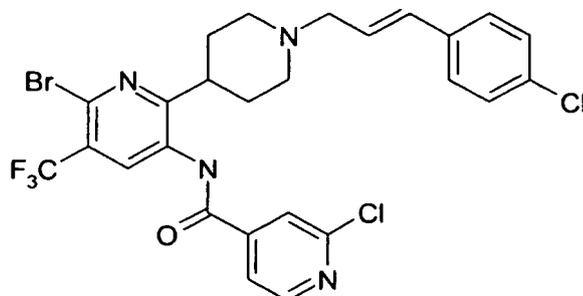
Compuestos de fórmula (If)					
(If)					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
F1	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	68-72 °C	1,51 min	615/617/619
F2	2-cloro-pirid-4-ilo	Cloro	espuma	1,49 min	571 /573/575

(Continuación)

F3	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,50 min	603 / 605
F4	2-fluoro-pirid-4-ilo	cloro	78-83 °C	1,41 min	553 / 555
F5	2-fluoro-pirid-4-ilo	bromo	76-83 °C	1,43 min	597/599/601
F6	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	223-224 °C	1,50 min	605 / 607
F7	2,5-dicloro-pirid-4-ilo	bromo	214-216 °C	1,52 min	649/651 /653
F8	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometoxilo	-	1,59 min	619
F9	2-cloro-pirid-4-ilo	flúor	-	1,41 min	553
F10	2-cloro-pirid-4-ilo	1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo	-	1,58 min	651
F1	2-cloro-pirid-4-ilo	hidrógeno	-	1,4 min	535

Ejemplo 7

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{6-bromo-1'-[(*E*)-3-(4-clorofenil)-alil]-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto G1 de la Tabla G).



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 6 reemplazando la *N*-clorosuccinimida por *N*-bromosuccinimida en la Etapa C.

2-Cloro-*N*-{6-bromo-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: EM (EN+) 615/617/619 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,81 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 6,29 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,64 (d, 1H).

10

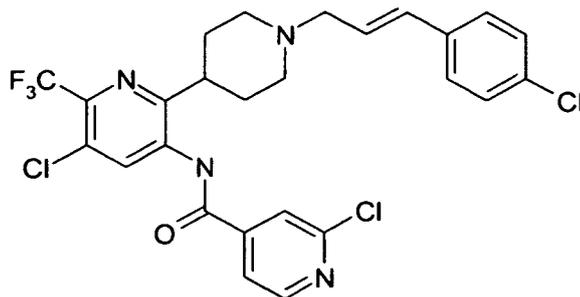
Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 7:

Tabla G:

Compuestos de fórmula (Ig)					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
G1	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,49 min	615/617/619
G2	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,46 min	659 / 661
G3	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,48 min	649 / 651

Ejemplo 8

- 15 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{5-cloro-1'-[(*E*)-3-(4-clorofenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto H1).



5 Etapa A: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 (2 g) y *N*-bromosuccinimida (1,03 g) en *N*-metilpirrolidinona (20 ml) a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-bromo-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2,2 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 368 /370 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

10 Etapa B: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (0,5 g) y *N*-clorosuccinimida (0,63 g) en *N*-metil-pirrolidinona (6 ml) a 70 °C durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-bromo-5-cloro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,200 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 358 / 360 (MH+-BOC); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,84 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,56 (s, 2H).

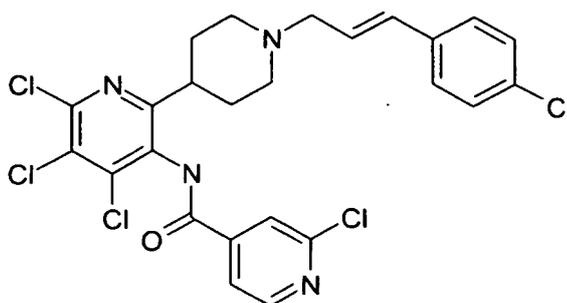
15 Etapa C: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (0,2 g), tris(trimetilsilil)-silano (0,16 ml) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (10 mg) en tolueno (10 ml) a 85 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadieron más tris(trimetilsilil)silano (0,3 ml) y más 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (5 mg) y se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-cloro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,160 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 324 / 326 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,84 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,46 (s, 1H).

25 Luego se trató el compuesto obtenido en la Etapa C de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 (Etapa D y Etapa E), obteniéndose el compuesto del título.

2-Cloro-*N*-{5-cloro-1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: EM (EN+) 571 / 573 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,79 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 6,26 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,61 (d, 1H).

30 Ejemplo 9

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{4,5,6-tricloro-1'-[(*E*)-3-(4-clorofenil)-alil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto J1).

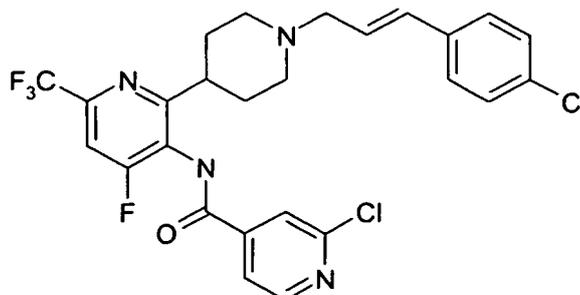


35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 3 usando 2 equivalentes de *N*-clorosuccinimida en la etapa de cloración (Etapa C).

2-Cloro-*N*-{4,5,6-tricloro-1'-[(*E*)-3-(4-clorofenil)-alil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: EM (EN+) 569 / 571 / 573 (MH+); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,68 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,07 (d, 2H), 6,18 (dt, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,55 (d, 1H).

Ejemplo 10

- 5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-4-fluoro-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto K1).



- 10 Etapa A: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1 (10,35 g) y *N*-clorosuccinimida (4,4 g) en *N*-metilpirrolidina (150 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-cloro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (9,6 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 380 / 382 (MH+), 324 / 326 (M-isopreno); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,82 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,41 (s a, 2H), 7,46 (s, 1H).

- 15 Etapa B: se calentó una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,6 g) y ácido trifluoroacético (61,7 ml) en diclorometano (380 ml) a 55 °C. A esta temperatura, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30 % en peso) (23 ml) lentamente durante un periodo de 30 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas más. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (200 ml). Luego se añadieron di-*tert*-butil-dicarbonato (5,4 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (14,2 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 5:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 4-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (4,9 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 410/412 (MH+), 354 / 356 (M-isopreno); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

- 30 Etapa C: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,2 g) y fluoruro potásico (339 mg) secado por pulverización en dimetilsulfóxido (57 ml) a 80 °C durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 5:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 4-fluoro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (0,7 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 338 / 339 (M-isopreno); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,51 (d, 1H).

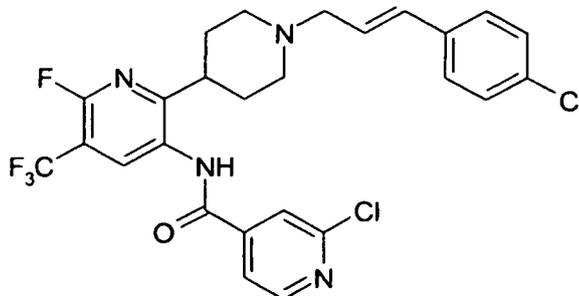
- 35 Etapa D: se disolvió el compuesto obtenido en la Etapa C (1,8 g) en etanol (48 ml) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 % en peso) (500 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. La filtración sobre Celite® proporcionó *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-fluoro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (1,6 g) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN+) 364 / 365 (MH+), 308 / 309 (M-isopreno); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 3,90 (s a, 2H), 4,25 (m, 2H), 7,22 (d, 1H).

- 40 Luego se trató el compuesto obtenido en la Etapa D de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 (Etapa C y Etapa D), obteniéndose el compuesto del título.

- 45 2-Cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-4-fluoro-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il}-isonicotinamida: EM (EN+) 553 / 555 / 557 (MH+); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,77 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,1 (d, 2H), 6,27 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 11

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-fluoro-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto M1 de la Tabla M).



5 Etapa A: a una solución del *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-cloro-5-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico intermedio (4 g), obtenido según lo descrito en el Ejemplo 6 mediante el acoplamiento de Suzuki seguido de hidrogenación catalítica en diclorometano (200 ml), se añadió ácido trifluoroacético (32 ml). Se calentó la solución hasta 55 °C y, a esta temperatura, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30 % en peso) (10,5 ml) lentamente durante un periodo de 30 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura
10 durante 90 minutos más antes de verterla en agua y extraerla varias veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (110 ml). Luego se añadieron di-*tert*-butil-dicarbonato (3,5 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,6 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con
15 salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 10:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 6-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (3 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 410 /412 (MH+), 354 / 356 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,49 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

20 Etapa B: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (2,5 g) y fluoruro potásico (710 mg) secado por pulverización en dimetilsulfóxido (120 ml) a 80 °C durante 40 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en hielo y agua, y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 5:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 6-fluoro-3-nitro-5-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (1,13 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 338/339 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,57 (d, 1H).

Luego se trató el compuesto obtenido en la Etapa B de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 (Etapa B, Etapa C y Etapa D), obteniéndose el compuesto del título.

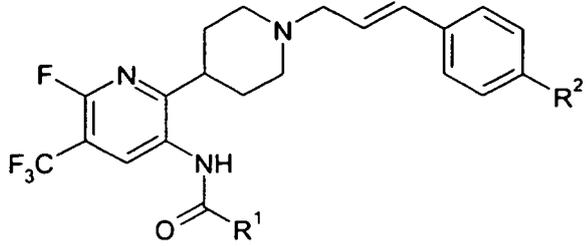
30 2-Cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-fluoro-5-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il)-isonicotinamida: EM (EN+) 553 / 555 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,80 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,21 (d, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,48(m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,66 (d, 1H),7,79 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 11:

35

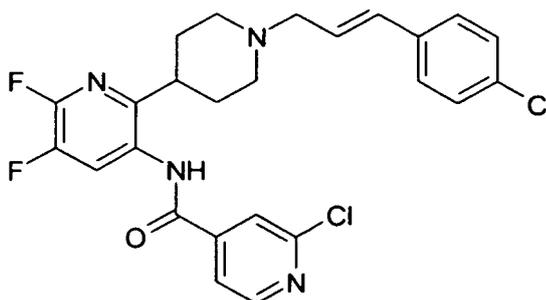
40

Tabla M:

Compuestos de fórmula (Im)					
				(Im)	
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
M1	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,40 min	553 / 555
M2	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,42 min	599 / 601

Ejemplo 12

- 5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5,6-difluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto N1).



- 10 Etapa A: a una solución del compuesto obtenido en la Etapa C del Ejemplo 2 (5 g) y ácido trifluoroacético (46,5 ml) en cloroformo (324 ml) a 50 °C, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30 % en peso) en gotas (15,7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto intermedio, 6-cloro-5-fluoro-3-nitro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo (4 g), en forma de un aceite. EM (EN+) 260 (MH+). Se trató el compuesto intermedio con di-*tert*-butil-dicarbonato (4 g) y trietilamina (6,3 ml) en diclorometano (250 ml) durante 12 horas, proporcionando, tras un procesamiento acuoso, *tert*-butiléster de ácido 6-cloro-5-fluoro-3-nitro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,3 g) en forma de un aceite rojo. EM (EN+) 360 (MH+), 345 (M-isopreno + CH₃CN), 305 (M-isopreno), 260 (MH+-BOC).

- 20 Etapa B: se disolvieron el producto obtenido en la Etapa A (3,3 g), fluoruro potásico secado mediante pulverización (1,06 g) y bromuro de tetrafenilfosfonio (7,6 g) en acetonitrilo (23 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura de reflujo durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se filtró el sólido blanco y se concentró el filtrado al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9:1) produjo *tert*-butiléster de ácido 5,6-difluoro-3-nitro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,85 g): EM (EN+) 329 (M-isopreno+CH₃CN), 288 (M-isopreno), 244 (MH+-BOC); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 8,13 (t, 1H).

- 25 Etapa C: se hidrogenó el producto obtenido en la Etapa B (694 mg) a temperatura ambiente en metanol, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5,6-difluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (390 mg) en forma de un aceite de color amarillo: EM (EN+) 314 (MH+), 258 (M-isopreno); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,90 (t, 1H).

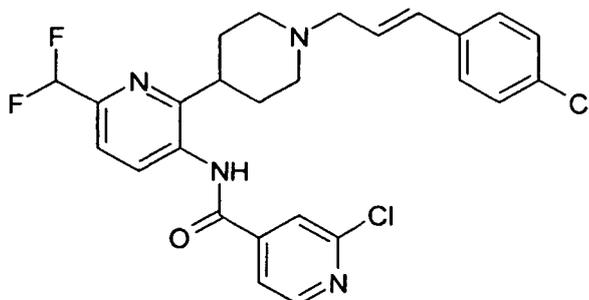
Se convirtió el producto obtenido en la Etapa C (313 mg) en el producto del título siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 2 (Etapa D y Etapa E).

- 30 2-Cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-5,6-difluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilo}-isonicotinamida: p.f. 71-74 °C; EM (EN+) 503 / 505 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,81 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 3,16

(m, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,30 (dt, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 13

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-difluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-ilo}-isonicotinamida (Compuesto O1 de la Tabla O).



10 Etapa A: se suspendió 6-(clorodifluorometil)-nicotinonitrilo (35,4 g, preparado según lo descrito en *Tetrahedron Letters*, 39 (43), 1998, 7965) en ácido clorhídrico concentrado (245 ml) y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió una mezcla de hielo y agua. Se retiró el sólido de color blanco por filtración y se secó en un alto vacío, dando ácido 6-(clorodifluorometil)-nicotínico (36 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 3,30 (s a, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,17 (d, 1H).

15 Etapa B: bajo una atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de *tert*-butanol (100 ml), polvo de tamaño molecular (4 angstrom) (23 g) y trietilamina (9,36 ml). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió el compuesto obtenido en la Etapa A (10 g), seguido de difenil-fosforil-azida (16,3 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura de reflujo durante 3 horas y luego se filtró sobre Celite®. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con éter dietílico. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 5:1) produjo *tert*-butiléster de ácido [6-(clorodifluorometil)-piridin-3-il]-carbámico (10,6 g). EM (EN+) 279/281 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,55 (s, 9H), 7,52 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,47 (d, 1H).

20 Etapa C: se disolvió el compuesto obtenido en la Etapa B (5,57 g) en etanol (110 ml) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10 % en peso) (1 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La filtración sobre Celite® proporcionó *tert*-butiléster de ácido (6-difluorometil-piridin-3-il)-carbámico (4,8 g) en forma de una espuma. EM (EN+) 245/246 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,54 (s, 9H), 7,15 (t, 1H), 7,91 (m, 1H), 9,03 (m, 1H), 9,33 (m, 2H).

25 Etapa D: se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (5,9 g) en diclorometano (80 ml) con ácido trifluoroacético (3,7 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hidrogenocarbonato sódico acuoso (saturado) y se lavó varias veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) produjo 6-difluorometil-piridin-3-il-amina (2,1 g): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,98 (s a, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

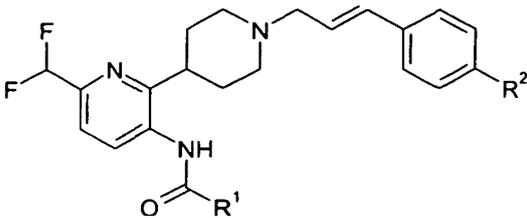
30 Etapa E: se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (2,1 g) y *N*-bromosuccinimida (2,56 g) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C durante 10 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1) produjo 2-bromo-6-difluorometil-piridin-3-il-amina (2,5 g) en forma de un sólido. EM (EN+) 223 / 225 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,38 (s a, 2H), 6,52 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

Luego se trató el compuesto obtenido en la Etapa E de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 (Etapa A, Etapa B, Etapa C y Etapa D), obteniéndose el compuesto del título.

2-Cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-difluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida:
EM (EN+) 517/519 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,80 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H).

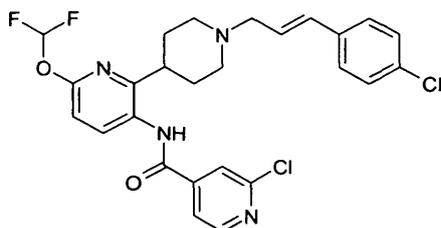
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 13:

Tabla O:

Compuestos de fórmula (lo)					
					
N.º de Comp.	R ¹	R ²	Estado físico / p.f.	CL-EM (TR)	EM (EN+)
O1	2-cloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,33 min	517/519
O2	2-cloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,36 min	551 / 553
O3	2-cloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,32 min	563 / 565
O4	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	cloro	espuma	1,39 min	551 /553/555
O5	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	trifluorometilo	espuma	1,44 min	585/587/589
O6	2,6-dicloro-pirid-4-ilo	bromo	espuma	1,41 min	597/599/601

10 Ejemplo 14

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-difluorometoxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto P1).



15 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

2-Cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-difluorometoxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida:
p.f. 78-79 °C; EM (EN+) 533 / 535 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 4H), 2,73 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 6,25 (dt, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,5 (t, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

20 La 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina se preparó como se explica a continuación:

Etapa A: se trató 2-hidroxi-5-nitro-piridina (5 g) con cloro-difluoro-acetato de sodio (11,5 g) en acetonitrilo a reflujo (186 ml) durante 2 días. Se evaporó el disolvente, se vertió el residuo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo 1:1) produjo 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina (1 g, 15 %) y 1-difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona (90 mg, 1,5 %). 2-Difluorometoxi-5-nitro-piridina: EM (EN+) 191 (MH+); RMN de ¹H

25

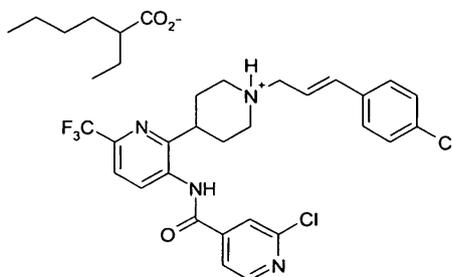
(400 MHz, CDCl_3): 7,05 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H). 1-Difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona: EM (EN+) 191 (MH+); 6,65 (d, 1 H), 7,63 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H).

5 Etapa B: se trató la 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina obtenida en la Etapa A (1,6 g) con hierro (5 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,23 ml) en etanol (15 ml) y agua (2,5 ml) a 80 °C durante 20 minutos. La filtración sobre Celite® y la evaporación del disolvente produjo 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina (1,4 g) en forma de un sólido de color naranja. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 3,51 (s a, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

10 Etapa C: se trató la 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina obtenida en la Etapa B (1,36 g) con *N*-bromosuccinimida (1,51 g) en acetonitrilo durante 10 minutos. Se vertió la solución en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano / acetato de etilo 7:3) produjo 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina en forma de un aceite rojo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3,95 (s a, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (dd, Hz, 1H).

Ejemplo 15

15 El presente ejemplo ilustra la preparación de sal de ácido 2-etil-hexanoico de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto Q1).

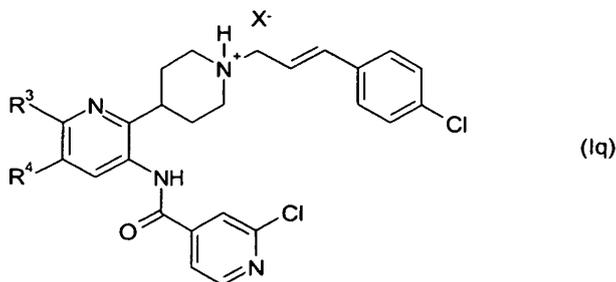


20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida de la siguiente manera: se añadió una solución de ácido 2-etil-hexanoico (27 mg) en éter dietílico (1 ml) a una solución de 2-cloro-*N*-{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (100 mg) en éter dietílico (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con hexano, proporcionando la sal del título (53 mg) en forma de un sólido. p.f.: 108-110 °C.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 15:

25 Tabla Q:

Sales de fórmula (Iq) que se forman mediante la protonación del anillo de piperidina



N.º de Comp.	R ³	R ⁴	HX	p.f.
Q1	-CF ₃	H	Ácido 2-etil-hexanoico	108-110 °C
Q2	-CF ₃	H	Ácido 4-fenil-butírico	102-104 °C
Q3	-CF ₃	H	Ácido 2-cloro-6-fluoro-benzoico	138-140 °C

ES 2 378 503 T3

(Continuación)

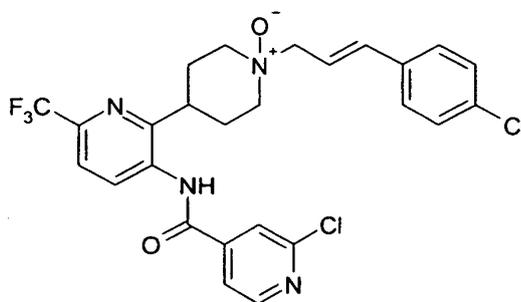
N.º de Comp.	R3	R4	HX	p.f.
Q4	-CF ₃	H	Ácido 2-cloro-benzoico	143-146 °C
Q5	-CF ₃	H	Ácido 3,5-dimetoxi-benzoico	176-178 °C
Q6	-CF ₃	H	Ácido 4-fenoxi-butírico	130-132 °C
Q7	-CF ₃	H	Ácido (naftalen-2-ilosulfanil)-acético	165-167 °C
Q8	-CF ₃	H	Ácido 2-hidroxi-propiónico	156-158 °C
Q9	-CF ₃	H	Ácido hidroxí-acético	158-159 °C
Q10	-CF ₃	H	Ácido 9H-xanteno-9-carboxílico	188-190 °C
Q11	-CF ₃	H	Ácido fosfórico	135-137 °C
Q12	-CF ₃	H	Ácido isobutírico	132-134 °C
Q13	-CF ₃	H	Ácido (2-cloro-fenil)-acético	150-151 °C
Q14	-CF ₃	H	Ácido tiofen-2-ilo-acético	103-105 °C
Q15	-CF ₃	H	Ácido (<i>E</i>)-octadec-9-enoico	61-63 °C
Q16	-CF ₃	H	Ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico	160-162 °C
Q17	-CF ₃	H	Ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico	185-187 °C
Q18	-CF ₃	H	Ácido but-3-enoico	140-142 °C
Q19	-CF ₃	H	Ácido 1,3,4,5-tetra-hidroxi-ciclohexan-carboxílico	139-140 °C
Q20	Cl	Cl	Ácido 5-cloro-2-fluoro-benzoico	151-160 °C
Q21	Cl	Cl	Ácido 2-hidroxi-propiónico	99-100 °C
Q22	Cl	Cl	Ácido 2,6-dihidroxi-pirimidin-4-carboxílico	>250 °C
Q23	Cl	Cl	Ácido 2-etil-hexanoico	70-75 °C
Q24	Cl	Cl	Ácido 4-fenoxi-butírico	78-80 °C
Q25	Cl	Cl	Ácido 9H-xanten-9-carboxílico	128-140 °C
Q26	Cl	Cl	Ácido 1,3,4,5-tetra-hidroxi-ciclohexan-carboxílico	160-165 °C
Q27	Cl	Cl	Ácido fosfórico	Amorfo
Q28	Cl	Cl	Ácido hidroxí-acético	162-165 °C
Q29	Cl	Cl	Ácido 3,5-dimetoxi-benzoico	104-113 °C
Q30	Cl	Cl	Ácido 2-cloro-benzoico	106-116 °C
Q31	Cl	Cl	Ácido 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propiónico	194-214 °C
Q32	Cl	Cl	Ácido (naftalen-2-ilosulfanil)-acético	90-120 °C
Q33	Cl	Cl	Ácido 4-fenil-butírico	Amorfo
Q34	Cl	Cl	Ácido (2-cloro-fenil)-acético	Amorfo

(Continuación)

N.º de Comp.	R3	R4	HX	p.f.
Q35	Cl	Cl	Ácido isobutírico	Amorfo
Q36	Cl	Cl	Ácido (<i>E</i>)-octadec-9-enoico	Amorfo
Q37	Cl	Cl	Ácido tiofen-2-ilo-acético	Amorfo
Q38	Cl	Cl	Ácido but-3-enoico	160 °C

Ejemplo 16

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-óxido de 2-cloro-*N*{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto R1).



10 El compuesto del título se obtuvo de la siguiente manera: se trató una solución de 2-cloro-*N*{1'-[(*E*)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (300 mg) en metanol (6 ml) con peróxido de hidrógeno acuoso (30 % en peso, 190 mg) y se agitó la solución a 50 °C durante 4 horas. Se añadió más peróxido de hidrógeno acuoso (30 % en peso, 190 mg) y se agitó la solución a 50 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se recogió el precipitado para su filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. p.f.: 180-181 °C. EM (EN+) 551/553 (MH+); RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) 1,8 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,4 (m, 4H), 4,1 (d, 2H), 6,6 (dt, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,6 (d, 1H).

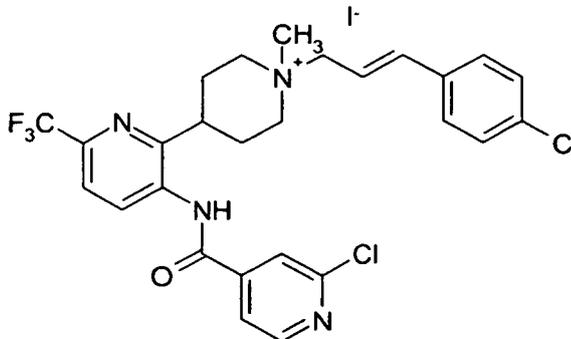
15 El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 16:

Tabla R:

N-óxidos de fórmula (Ir) que se forman mediante la oxidación del anillo de piperidina				
N.º de Comp.	R ³	R ⁴	R ⁸	p.f.
R1	-CF ₃	H	Cl	180-181 °C
R2	Cl	Cl	Cl	174-177 °C
R3	-CF ₃	H	-CF ₃	172-174 °C
R4	Cl	-CF ₃	Br	153-155 °C

Ejemplo 17

El presente ejemplo ilustra la preparación de yoduro de 1'-[(E)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-6-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-1'-io (Compuesto S1).



- 5 **[0172]** El compuesto del título se obtuvo de la siguiente manera: se trató una solución de 2-cloro-N-{1'-[(E)-3-(4-cloro-fenil)-alil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Ejemplo 1, 200 mg) en tetrahidrofurano (100 ml) con hidruro sódico (55 % en aceite, 25 mg) durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió yoduro de metilo (106 mg) y se agitó la solución resultante a 40 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (1 ml). Después, se vertió la solución en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y luego con hidrogenocarbonato sódico acuoso (saturado). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. CL-EM: tiempo de retención: 1,44 min, (EN+) 549/551;

Ejemplos Biológicos

- 15 Este Ejemplo ilustra las propiedades pesticidas/insecticidas de los compuestos de fórmula (I). Los ensayos se realizaron de la siguiente manera:

Spodoptera littoralis (gusano egipcio de la hoja de algodón)

- Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con las soluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm. Después de secarse, los discos de hojas se infestaron con 5 larvas L1. Las muestras se examinaron para detectar la mortalidad, el comportamiento en cuanto a la alimentación y la regulación del crecimiento 3 días después del tratamiento (DDT).

Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un control del 80 % de *Spodoptera littoralis*:

A1 a A38, B1 a B8, C1 a C16, D1 a D8, E1 a E11, F1 a F11, G1 a G3, H1, J1, K1, M1, M2, N1, O1 a O6, P1, Q1 a Q38, R1 a R4.

- 25 *Heliothis virescens* (gusano del tabaco):

En una placa de microtitulación de 24 pocillos se colocaron huevos (0-24 h de vida) sobre dieta artificial y se trataron con las soluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo de 18 ppm) por pipeteo. Después de un periodo de incubación de 4 días, se examinaron las muestras para detectar la mortalidad de los huevos, la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

- 30 Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un control del 80 % de *Heliothis virescens*:

A2 a A10, A12 a A31, A33 a A38, B1 a B8, C1 a C16, D1 a D8, E1 a E11, F1 a F10, G1 a G3, H1, J1, K1, M1, M2, N1, O1 a O6, P1, Q1 a Q38, R1 a R4.

Plutella xylosiella (polilla de dorso de diamante):

- 35 Una placa de microtitulación (PMT) de 24 pocillos con dieta artificial se trató con las soluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo de 18 ppm) por pipeteo. Después de secarse, las PMT se infestaron con larvas L2 (7-12 por pocillo). Después de un periodo de incubación de 6 días, se examinaron las muestras para detectar la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un control del 80 % de *Plutella xylostella*:

A2 a A9, A12 a A31, A33 a A38, B1 a B8, C1 a C16, D1 a D8, E1 a E11, F1 a F11, G1 a G3, H1, J1, K1, M1, M2, N1, O1 a O6, P1, Q1 a Q38, R1 a R4, S1.

Diabrotica balteata (gusano de la raíz del maíz):

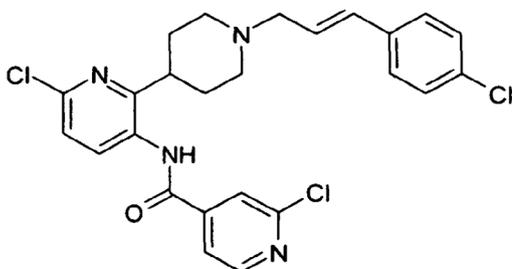
5 Una placa de microtitulación (PMT) de 24 pocillos con dieta artificial se trató con las soluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo de 18 ppm) por pipeteo. Después de secarse, las PMT se infestaron con larvas L2 (6-10 por pocillo). Después de un periodo de incubación de 5 días, se examinaron las muestras para detectar la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento.

Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un control del 80 % de *Diabrotica balteata*:

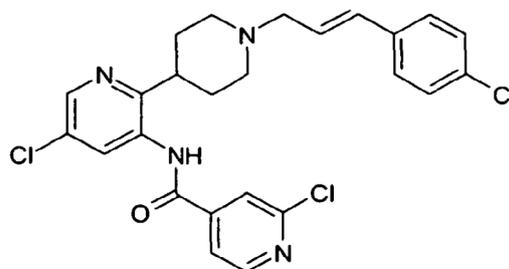
10 A6, A8, A9, A13 a A26, A28 a A30, A34, A35, A37, A38, B1 a B8, C1, C5 a C9, C11, C13, C15, C16, D1 a D6, D8, E2 a E5, E7, E9 a E11, F1 a F8, G1 a G3, M1, M2, N1, O2, O4, O5, O6, P1, Q1 a Q5, Q7 a Q15, Q17 a Q38, R1 a R3.

Ejemplos comparativos

15 Este Ejemplo ilustra las propiedades pesticidas/insecticidas de los compuestos de fórmula (I) en comparación con el Compuesto Comparativo A y Compuesto Comparativo B. El Compuesto Comparativo A y el Compuesto Comparativo B se desvelan en el documento WO 2006/003494.



Compuesto Comparativo A



Compuesto Comparativo B

El ensayo se realizó de la siguiente manera:

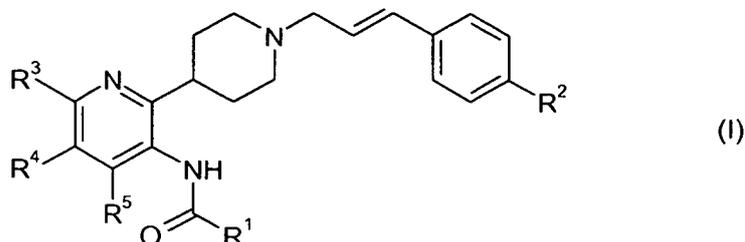
Heliothis virescens (gusano del tabaco):

20 Se colocaron huevos recientes (0-24 h de vida) sobre un papel de filtro en placas de Petri sobre la parte superior de una capa de dieta artificial y mediante pipeteo se trataron con las soluciones de ensayo diluidas. Después de un periodo de incubación de 6 días, las muestras se examinaron para detectar la mortalidad larvaria y la regulación del crecimiento. Se evaluó el porcentaje de muerte larvaria.

Ejemplos	Concentración (ppm)			
	6	3	1,5	0,8
A-14	100	100	100	100
B-1	100	100	100	80
D-3	100	100	100	100
F-2	100	100	100	100
C-1	100	100	100	100
E-7	100	100	100	100
G-1	100	100	100	100
H-1	100	100	78	40
J-1	100	93	90	40
Compuesto Comparativo A	93	70	50	30
Compuesto Comparativo B	100	93	50	0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

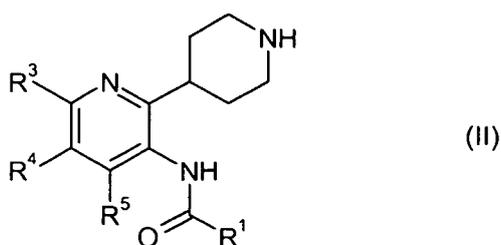
- 5 R^1 es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_3) o haloalquilo (C_1-C_3);
- R^2 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxilo (C_1-C_4);
- R^3 Es trifluorometilo, difluorometilo o difluorometoxilo y R^4 es hidrógeno, flúor o cloro, o
- R^3 is flúor, cloro o bromo y R^4 es flúor, cloro o trifluorometilo; y
- 10 R^5 es hidrógeno o halógeno; o sales o *N*-óxidos del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo o trifluorometilo.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo o 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo.

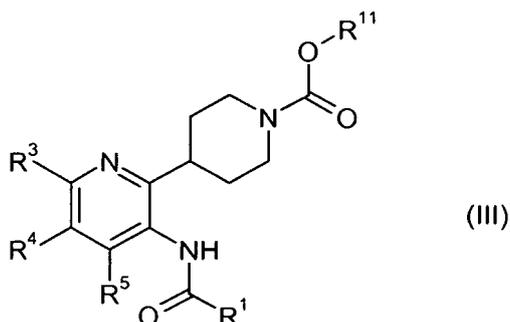
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 es hidrógeno, flúor o cloro.

5. Un compuesto de fórmula (II)



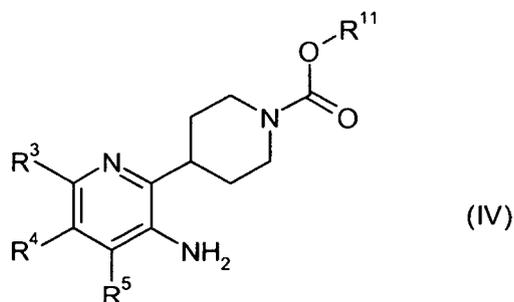
en la que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 se definen como en la reivindicación 1; o

20 un compuesto de fórmula (III)



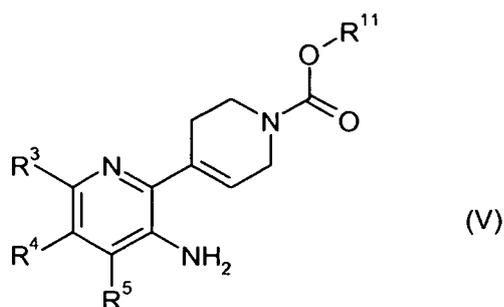
en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R¹, R³, R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1; o

un compuesto de fórmula (IV)



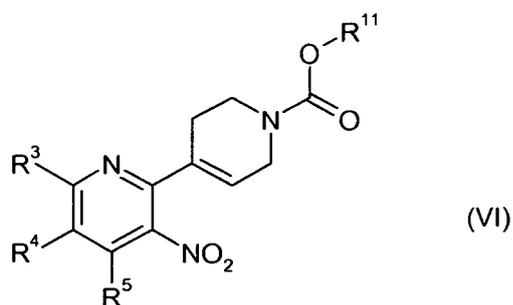
5 en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1; o

un compuesto de fórmula (V)



10 en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1; o

un compuesto de fórmula (VI)



en la que R¹¹ es alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) o bencilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆) o halógeno; y R³, R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1.

15 6. Un procedimiento para combatir y controlar insectos, ácaros, moluscos o nemátodos que comprende aplicar a un animal nocivo, a un lugar donde se encuentra un animal nocivo o a una planta susceptible al ataque de un animal nocivo, una cantidad eficaz desde un punto de vista insecticida, acaricida, molusquicida o nematicida de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

20 7. Una composición insecticida, acaricida, molusquicida o nematicida que comprende una cantidad eficaz desde un punto de vista insecticida, acaricida, molusquicida o nematicida de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.