

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 511**

51 Int. Cl.:
C07H 19/01 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03749871 .4**
96 Fecha de presentación: **06.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1501849**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Derivados de 4"-desoxi-4"-(S)-amidoavermectina**

30 Prioridad:
07.05.2002 CH 774022002

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2012

73 Titular/es:
MERIAL LIMITED
P.O.BOX 327 SANDRINGHAM HOUSE
SANDRINGHAM AVENUE HARLOW BUSINESS
PARK
HARLOW, ESSEX CM19 5TG, GB

72 Inventor/es:
TOBLER, Hans y
MURPHY KESSABI, Fiona

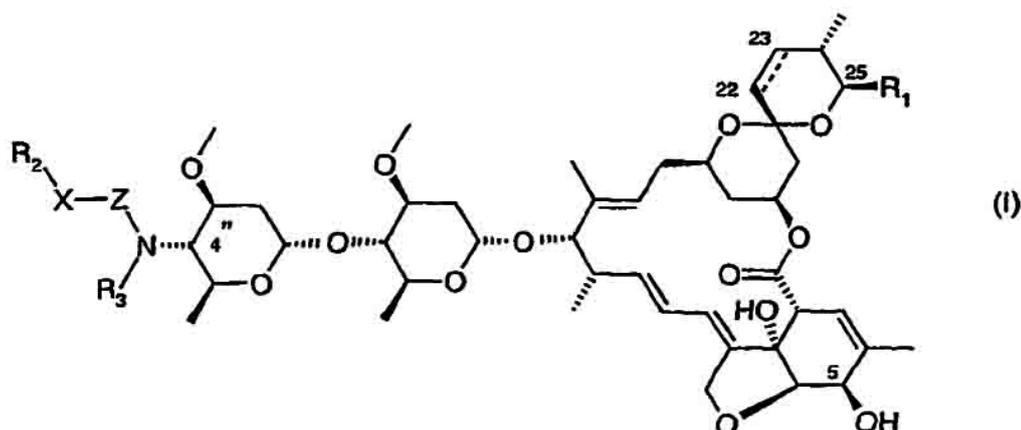
74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 388 511 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4"-desoxi-4"-(s)-amidoavermectina

[0001] La invención se refiere a (1) un compuesto de fórmula

5 que tiene la configuración S en la posición 4'' y en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo o doble;

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ o alquenilo C₂-C₁₂;

10 R₂ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -C(=O)-R⁵, arilo o heteroarilo; en los que los sustituyentes alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o de mono- a pentasustituidos;

15 R₃ es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ o alquinilo C₂-C₁₂; en los que los sustituyentes alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂ y alquinilo C₂-C₁₂ pueden estar no sustituidos o de mono- a pentasustituidos;

X es un enlace, O, NR₄ o S;

20 Z es C=S o SO₂;

R₄ es H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, bencilo o -C(=O)-R₅;

25 R₂ y R₄ son conjuntamente un puente alquilenilo o alquenilenilo de 3 a 7 miembros, en los que los puentes alquilenilo o alquenilenilo están no sustituidos o de mono- a trisustituidos; y en los que uno de los grupos metileno del puente alquilenilo o alquenilenilo de 3 a 7 miembros puede reemplazarse por O, NH, S, S(=O) o SO₂; y en los que los sustituyentes de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilenilo, alquenilenilo, arilo y heteroarilo mencionados como se definen en R₂, R₃ y R₄ se seleccionan del grupo constituido por OH, =O, halógeno, haloalquilo C₁-C₂, CN, NO₂, -N₃, cicloalquilo C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos metilo; norbornilenilo; cicloalquenilo C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquil C₁-C₁₂-tio, cicloalquil C₃-C₈-tio, haloalquil C₁-C₁₂-tio, alquil C₁-C₁₂-sulfinilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, haloalquil C₁-C₁₂-sulfinilo, halocicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, alquil C₁-C₁₂-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, haloalquil C₁-C₁₂-sulfonilo, halocicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆, =NO-alquilo C₁-C₆, -P(=O)(O-alquilo C₁-C₆)₂; arilo, heterociclilo, ariloxilo, heterociclioxilo; y arilo, heterociclilo, ariloxilo y heterociclioxilo que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están de mono- a pentasustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo constituido por OH, =O, halógeno, CN, NO₂, -N₃, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquil C₁-C₁₂-tio, haloalquil C₁-C₁₂-tio, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilaminoalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenoxilo y fenilalquilo C₁-C₆; fenoxilo que está no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de halógeno, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo; fenilalcoxi C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido en el anillo aromático con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre sí de halógeno, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo; fenilalquenilo C₂-C₆, fenilalquinilo C₂-C₆, metilendioxi, -

$C(=O)R_5$, $-O-C(=O)R_6$, $-NH-C(=O)R_6$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$, alquil C_1-C_6 sulfino, cicloalquil C_3-C_8 -sulfino, haloalquil C_1-C_6 -sulfino, halocicloalquil C_3-C_8 -sulfino, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, cicloalquil C_3-C_8 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_6 -sulfonilo y halocicloalquil C_3-C_8 -sulfonilo;

5 R_5 es H, OH, SH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$, alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , haloalquilo C_1-C_{12} , alcoxilo C_1-C_{12} , haloalcoxilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_{12} -tio, alquenil C_2-C_8 -oxilo, alquiniil C_2-C_8 -oxilo; fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH -fenilo, $-N(\text{alquil } C_1-C_6)$ fenilo, NH -alquil $C_1-C_6-C(=O)-R_7$, $-N(\text{alquil } C_1-C_6)$ -alquil $C_1-C_6-C(=O)-R_7$; o fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH -fenilo o $-N(\text{alquil } C_1-C_6)$ -fenilo, cada uno de los cuales está
10 sustituido en el anillo aromático con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre sí de halógeno, alcoxilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxilo C_1-C_6 ;

R_6 es H, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , alqueniil C_2-C_8 , alquiniil C_2-C_8 , fenilo, bencilo, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$, $-NH$ -fenilo o $-N(\text{alquil } C_1-C_{12})$ fenilo; y

15 R_7 es H, OH, alquilo C_1-C_{12} , alcoxilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_6 , alquenil C_2-C_8 -oxilo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$, $-NH$ -fenilo o $-N(\text{alquilo } C_1-C_{12})$ fenilo;

y, cuando sea aplicable, a los isómeros E/Z, mezclas de isómeros E/Z y/o tautómeros, en cada caso en forma libre o en forma de sal;

20 a un proceso para la preparación y el uso de dichos compuestos y sus isómeros y tautómeros; a materiales de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I); a composiciones plaguicidas en que el ingrediente activo se ha seleccionado de los compuestos de fórmula (I) y sus tautómeros; y a un procedimiento de control de plagas usando dichas composiciones.

25 **[0002]** Se proponen ciertos compuestos macrólidos para el control de plagas en la bibliografía. Por ejemplo, el documento EP 411897 (Merck & Co. Inc.) da a conocer derivados de avermectina que son agentes antihelmínticos, insecticidas y acaricidas. Sin embargo, las propiedades biológicas de dichos compuestos conocidos no son enteramente satisfactorias, por cuya razón existe la necesidad de proporcionar compuestos adicionales que tengan
30 propiedades plaguicidas, especialmente para el control de insectos y miembros del orden de los *Acarina*. El problema se resuelve según la invención mediante la provisión de los presentes compuestos de fórmula (I) en la que está presente la configuración S en la posición 4".

35 **[0003]** Los compuestos reivindicados según la invención son derivados de avermectina. Las avermectinas son conocidas por el especialista en la materia. Son un grupo de compuestos activos plaguicidas estrechamente relacionados estructuralmente que se obtienen mediante la fermentación de una cepa del microorganismo *Streptomyces avermitilis*. Los derivados de avermectina pueden obtenerse mediante síntesis químicas convencionales.

40 **[0004]** Las avermectinas obtenibles a partir de *Streptomyces avermitilis* se designan A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a y B2b. Los compuestos con la referencia "A" tienen un radical metoxilo en la posición 5; aquellos compuestos designados "B" tienen un grupo OH. La serie "a" comprende compuestos en los que el sustituyente R (en posición 25) es un radical sec-butilo; en la serie "b", hay un radical isopropilo en la posición 25. El número 1 en el nombre de un compuesto indica que los átomos 22 y 23 están unidos por un doble enlace; el número 2 indica que
45 están unidos por un enlace sencillo y que el átomo de carbono 23 porta un grupo OH. Las referencias anteriores se mantienen en la descripción de la presente invención para el caso de derivados de avermectina no naturales según la invención, para indicar el tipo estructural específico correspondiente a la avermectina natural. Se reivindican según la invención derivados de compuestos de la serie B1 y compuestos relacionados que tienen un enlace sencillo entre los átomos de carbono 22 y 23, así como compuestos que tienen otros sustituyentes tales como ciclohexilo o
50 1-metilbutilo en la posición R_1 , más especialmente mezclas de derivados de avermectina B1a y B1b en que está presente la configuración S en la posición 4".

55 **[0005]** Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de tautómeros. Por consiguiente, cualquiera referencia a los compuestos de fórmula (I) hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria ha de entenderse, cuando sea aplicable, que incluye también los correspondientes tautómeros, incluso si estos últimos no están mencionados específicamente en cada caso.

60 **[0006]** Los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros, pueden formar sales, por ejemplo, sales de adición de ácido. Estas sales de adición de ácido se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico; con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes tales como ácidos alcano C_1-C_4 -carboxílicos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo halosustituidos, ácidos dicarboxílicos insaturados o saturados o ácidos hidroxicarboxílicos; o con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos alcano C_1-C_4 - o aril C_1-C_4 -sulfónicos halosustituidos. Los compuestos de fórmula (I) que tienen al menos un grupo ácido pueden formar además sales con bases. Son sales adecuadas con

bases, por ejemplo, sales metálicas tales como sales metálicas alcalinas o sales metálicas alcalinotérreas, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o con una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o trialquilamina inferior, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina. Pueden formarse también sales internas correspondientes cuando sea apropiado. Se prefiere la forma libre. Entre las sales de los compuestos de fórmula (I), se prefieren las sales agroquímicamente ventajosas. Hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria, cualquier referencia a compuestos libres de fórmula (I) o a sus sales ha de entenderse que incluye también, cuando sea apropiado, las correspondientes sales o los compuestos libres de fórmula (I), respectivamente. Lo mismo se aplica a los tautómeros de compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

[0007] Son aniones preferidos de sales de compuestos de fórmula (I): el anión de un ácido mineral tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un ácido halohídrico; el anión de un ácido carboxílico orgánico tal como un ácido alcano C₁-C₄-carboxílico no sustituido o sustituido, por ejemplo halosustituido, un ácido dicarboxílico insaturado o saturado o un ácido hidroxicarboxílico; el anión de un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido alcano o aril C₁-C₄-sulfónico no sustituido o su sustituido, por ejemplo halosustituido; o el anión de un compuesto de C-H activo. Estos compuestos de C-H activo incluyen especialmente compuestos orgánicos que portan sustituyentes fuertemente electroattractores, tales como nitrilos, carbonilos o grupos nitro. Se da preferencia especialmente a aniones de los compuestos de fórmula Y₁-CH₂-Y₂, en la que Y₁ e Y₂ representan cada uno un grupo electroattractor. Se da preferencia más especialmente a los aniones de malodinitrilo, ácido cianoacético, ésteres de ácido cianoacético, amidas de ácido cianoacético, ácido acetoacético, ésteres de ácido acetoacético, acetilacetona, cianoacetona y ácido barbitúrico; o el anión de un fenol ácido tal como, por ejemplo, ácido pícrico.

[0008] Se da preferencia lo más especialmente a sales 1:1 de compuestos de fórmula (I) con los siguientes ácidos: ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxibenzoico, ácido salicílico, ácido málico, ácido bencenosulfónico, ácido barbitúrico, ácido 2-etilbutírico, ácido tiomálico, ácido 3,5-dihidroxibenzoico, ácido trimésico, ácido D-(-)-quinico, ácido 2-bromobenzoico, ácido 2-fenilbenzoico, ácido 3,3'-tiodipropiónico, ácido naftaleno-1-carboxílico, ácido 5-sulfosalicílico, ácido 2-metoxifenilacético, ácido benceno-1,2,4-tricarboxílico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido D-glucónico, ácido 4,5-dicloroftálico, ácido n-hexanoico (ácido caproico), ácido n-heptanoico (ácido oenántico), ácido n-octanoico (ácido caprílico), ácido esteárico, ácido palmítico, ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-naftoico), ácido embónico, ácido 4-metoxifenilacético (ácido homoanísico), ácido 2-anísico (ácido 2-metoxibenzoico), ácido adamantano-1-carboxílico, ácido piridin-3,4-dicarboxílico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico (ácido 1-naftol-2-carboxílico), ácido 2,2'-oxidiacético (ácido diglicólico), ácido O-etilglucólico, ácido (2-naftiltio)acético (ácido S-(2-naftil)tioglicólico), ácido 2-naftiloxiacético, ácido perfluorooctanoico, ácido p-toluico, ácido ciclohexanopropiónico, ácido 2,6-dihidroxipiridin-4-carboxílico (ácido citrazínico), ácido 3-metoxipropiónico, ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico (ácido gálico), ácido piromúxico (ácido furano-2-carboxílico), ácido 2-metilbenzoico (ácido o-toluico), ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico (ácido p-metoxihidrocinnámico), ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)propiónico, ácido O-acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-fluorobenzoico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido 5-cloro-2-hidroxibenzoico (ácido 5-clorosalicílico), ácido 2,5-dimetilbenzoico (ácido p-xílico), ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (ácido trimetilgálico), ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido 3-fenoxibenzoico, ácido 4-fenilbutírico, ácido 3-trifluorometilbenzoico, éster monometílico del ácido tereftálico, ácido o-hidroxifenilacético, ácido isoftálico, ácido 2,4,6-trihidroxibenzoico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido 2-metilpropiónico (ácido isobutírico), ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2-tienilacético (ácido tiofeno-2-acético), ácido 3,4-dimetoxibenzoico (ácido verátrico), ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico, ácido 2-fluorofenilacético, ácido 2-metilbutírico, ácido hidroxiacético, ácido 4-clorofenilacético, ácido 2-mercaptobenzoico (ácido tiosalicílico), ácido (+/-)-2-hidroxifenilacético (ácido DL-mandélico), ácido 2,4-dihidroxipirimidin-6-carboxílico, ácido tolueno-4-sulfónico (ácido p-toluenosulfónico), ácido 2-clorofenilacético, ácido 2,4-diclorobenzoico, ácido 2,6-diclorobenzoico, ácido 2-mercaptopropiónico (ácido tioláctico), ácido 2-clorobenzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico (ácido etilsulfúrico), ácido 4-fenoxibutírico, ácido 4-*tert*-butilbenzoico, ácido 3,4-metilendioxiibenzoico, disulfuro de bis-(2-carboxietilo), ácido piválico (ácido trimetilacético), N-óxido del ácido nicotínico, ácido acrílico, ácido 3-benzoilpropiónico (ácido 4-oxo-4-fenilbutírico), ácido (1*R*)-(-)-canfo-10-sulfónico hidratado, ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico, ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido 2-sulfobenzoico, ácido sulfoacético, ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido metoxiacético, ácido 2,4,6-trimetilbencenosulfónico, ácido tartárico, ácido xanteno-9-carboxílico, ácido 4-pentenoico (ácido alilacético), ácido 5-sulfosalicílico, ácido vinilacético, ácido 2-butinidioico (ácido acetilendicarboxílico), ácido 2-oxopropiónico (ácido pirúvico), ácido ciclohexilacético, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido nicotínico, ácido 6-cloronicotínico, ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido pirazincarboxílico, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido pentafluoropropiónico, ácido butírico, ácido heptafluorobutírico, ácido valérico, ácido cítrico, ácido glicérico, ácido acético, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido trifluoroacético, ácido fluoroacético, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido acetoacético, ácido cianoacético, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, ácido propiólico, ácido metacrílico, ácido protónico y ácido pícrico.

[0009] A menos que se definan de otro modo, los términos generales usados hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria tienen los significados dados a continuación.

5 **[0010]** A menos que se definan de otro modo, los grupos y compuestos que contienen carbono contienen cada uno de 1 hasta e incluyendo 6, preferiblemente de 1 hasta e incluyendo 4, especialmente 1 o 2, átomos de carbono.

10 **[0011]** Halógeno, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalquilo, haloalcoxilo y haloalquiltio, es flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo, más especialmente flúor o cloro.

15 **[0012]** Alquilo, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalquilo, alcoxilo y alquiltio es, considerando en cada caso el número de átomos de carbono contenido en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, concretamente metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo o ramificada, por ejemplo isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo.

20 **[0013]** Cicloalquilo, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como halocicloalquilo, cicloalcoxilo y cicloalquiltio es, considerando en cada caso debidamente el número de átomos de carbono contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

25 **[0014]** Alqueno, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos o compuestos es, considerando en cada caso debidamente el número de átomos de carbono y los dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo en cuestión, de cadena lineal, por ejemplo, vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o ramificada, por ejemplo, isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, *terc*-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoootenilo. Se prefieren los grupos alqueno que tienen de 3 a 12, especialmente de 3 a 6, más especialmente 3 o 4, átomos de carbono.

30 **[0015]** Alquino, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos es, considerando en cada caso debidamente el número de átomos de carbono y dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butenilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificada, por ejemplo, 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo. Se prefieren los grupos alquino que tienen de 3 a 12, especialmente de 3 a 6, más especialmente 3 o 4, átomos de carbono.

35 **[0016]** Alquileno y alquilenilo son miembros de puente de cadena lineal o ramificada; son particularmente -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂ o -CH₂CH=CHCH₂CH₂-.

40 **[0017]** Los grupos y compuestos que contienen carbono sustituido con halógeno, tales como alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcoxilo o alquiltio sustituidos con halógeno, pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, siendo posible en el caso de polihalogenación que los sustituyentes halógeno sean iguales o diferentes. Son ejemplos de haloalquilo, como grupo *per se* y como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalcoxilo y haloalquiltio, los metilo sustituido de 1 a 3 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como CHF₂ o CF₃; etilo sustituido de 1 a 5 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como CH₂CF₃, CF₂CF₃, CF₂CCl₃, CF₂CHCl₂, CF₂CHF₂, CF₂CFCl₂, CF₂CHBr₂, CF₂CHClF, CF₂CHBrF o CClFCHClF; propilo o isopropilo sustituidos de 1 a 7 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como CH₂CHBrCH₂Br, CF₂CHF₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ o CH(CF₃)₂; butilo o un isómero del mismo sustituido de 1 a 9 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como CF(CF₃)CH₂CF₃ o CH₂(CF₂)₂CF₃; pentilo o un isómero del mismo sustituido de 1 a 11 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como CF(CF₃)(CH₂)₂CF₃ o CH₂(CF₂)₃CF₃ y hexilo o un isómero del mismo sustituido de 1 a 13 veces con flúor, cloro y/o bromo, tales como (CH₂)₄CHBrCH₂Br, CF₂(CH₂)₄CF₃, CH₂(CF₂)₄CF₃ o C(CF₃)₂(CH₂)₂CF₃.

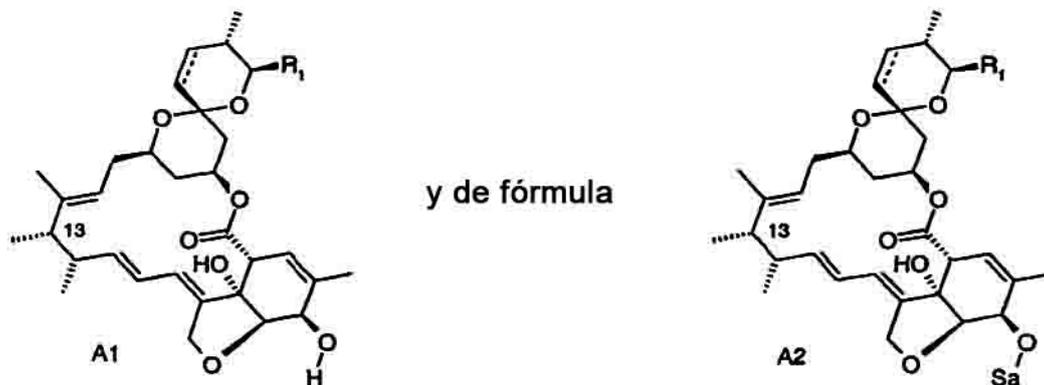
[0018] Arilo es especialmente fenilo, naftilo, antraceno o perilenilo, preferiblemente fenilo.

55 **[0019]** Heterociclilo es especialmente piridilo, pirimidilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurano, piranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, cumarinilo o indazolilo, que están unidos preferiblemente mediante un átomo de carbono; se da preferencia a tienilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, furilo, tetrahidropiranilo e indolilo; especialmente piridilo o tiazolilo.

60 **[0020]** Dentro del alcance de la presente invención, se da preferencia a

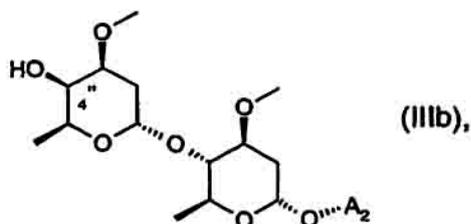
(2) compuestos según el grupo (1) de fórmula (I), en la que R₁ es isopropilo o *sec*-butilo, preferiblemente en la que está presente una mezcla de derivado isopropilo y *sec*-butilo;

- (3) compuestos según el grupo (1) o (2) de fórmula (I), en la que R_2 es H;
- 5 (4) compuestos según el grupo (1) o (2) de fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_1-C_8 no sustituido o sustituido, especialmente no sustituido, lo más especialmente metilo;
- (5) compuestos según el grupo (1) o (2) de fórmula (I), en la que R_2 es etilo;
- 10 (6) compuestos según el grupo (1) o (2) de fórmula (I), en la que R_2 es n-propilo;
- (7) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (6) de fórmula (I), en la que R_3 es alquilo C_1-C_{12} no sustituido o sustituido, especialmente no sustituido;
- 15 (8) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (6) de fórmula (I), en la que R_3 es hidrógeno;
- (9) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (7) de fórmula (I), en la que R_3 es metilo;
- (10) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (7) de fórmula (I), en la que R_3 es etilo;
- 20 (11) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (7) de fórmula (I), en la que R_3 es n-propilo;
- (12) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (7) de fórmula (I), en la que R_3 es isopropilo;
- 25 (13) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (7) de fórmula (I), en la que R_3 es n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *terc*-butilo;
- (14) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1), (2), (4) y (7) a (13) de fórmula (I), en la que R_2 es alquilo C_1-C_4 sustituido y los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por OH, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 ; cicloalquenilo C_3-C_8 que está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos metilo; alcoxilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-C(=O)-R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)(O\text{-alquilo } C_1-C_6)_2$; y fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, perileno y heterociclilo que están no sustituidos o, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, de mono- a pentasustituidos;
- 30 especialmente en la que los sustituyentes de R_2 se seleccionan del grupo constituido por halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-C(=O)-R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)(O\text{-alquilo } C_1-C_6)_2$; y fenilo, naftilo, antraceno, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, quinolinilo y pirazolilo que están no sustituidos o, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, de mono- a trisustituidos;
- 35 (15) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1), (2) y (7) a (14) de fórmula (I), en la que R_2 es alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, especialmente no sustituido;
- 40 (16) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1) a (6), (14) y (15) de fórmula (I), en la que R_3 es bencilo que porta en el resto aromático de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo constituido por OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_2 , dimetilaminoalcoxilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_2 , alcoxilo C_1-C_2 , haloalcoxilo C_1-C_2 , fenoxilo, fenilalquilo C_1-C_6 , fenilalquenilo C_1-C_4 ; fenoxilo que está no sustituido o sustituido con cloro o metoxilo; benciloxilo que está no sustituido o sustituido con cloro, metoxilo o trifluorometoxilo; metilendioxilo, $-C(=O)-R_5$, $-O-C(=O)R_5$ y $NHC(=O)R_6$;
- 45 R_5 es H, OH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_2)_2$, $-O\text{-alquil } C_1-C_2-C(=O)-R_7$, $NH\text{-alquil } C_1-C_2-C(=O)-R_7$, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alcoxilo C_1-C_2 , alquenil C_2-C_4 -oxilo, alquinil C_2-C_4 oxilo; fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH -fenilo, NH -alquil $C_1-C_6-C(=O)-R_7$; o fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH -fenilo que están sustituidos con halógeno, nitro, metoxilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo;
- 50 R_8 es H, alquilo C_1-C_3 , fenilo o bencilo; y
- 55 R_7 es H, OH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$, alquilo C_1-C_{12} , alcoxilo C_1-C_{12} , alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_6 , alquenil C_2-C_8 -oxilo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo o NH -fenilo;
- 60 (17) compuestos según uno cualquiera de los grupos (1), (2) y (7) a (13) de fórmula (I), en la que R_2 es alquil C_1-C_4 - $C(=O)-R_5$, especialmente $-CH_2-C(=O)-R_5$; y
- R_5 es H, OH, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_1-C_2)$, $N(\text{alquilo } C_1-C_2)_2$, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_{12} , alquenil C_2-C_4 -oxilo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH -fenilo, NH -alquil $C_1-C_2-C(=O)-O\text{-alquil } C_1-C_2$ -fenilo, $-P(=O)(O\text{-alquil } C_1-C_6)_2$; o fenilo, fenoxilo, benciloxilo o NH -fenilo que están sustituidos con cloro, flúor, metoxilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo; lo

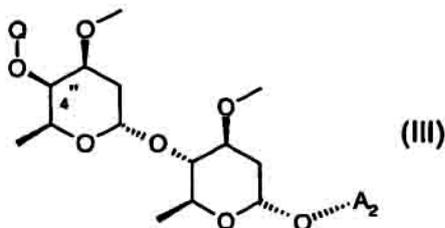


5 respectivamente, en la que S_a es un grupo protector y R_1 es como se define anteriormente para la fórmula (I) y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo o un doble enlace, y en la que dichos elementos A_1 y A_2 , conectados al resto de la estructura por el átomo de carbono 13, pueden obtenerse, por ejemplo,

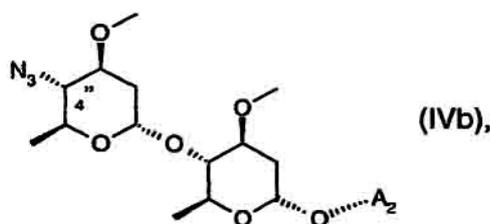
(A) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



10 en la que A_2 es como se define anteriormente para la fórmula (II) y que es conocido o puede prepararse mediante procedimientos conocidos *per se*, con un derivado de ácido sulfónico, formando un compuesto de fórmula



15 en la que Q es un radical ácido sulfónico y A_2 es como se define anteriormente para la fórmula (IIb);
(B) haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula (III) con una sal azida, con inversión en la posición 4'', formando un compuesto de fórmula

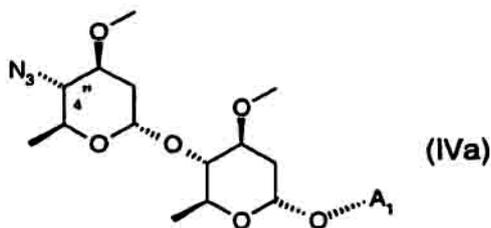


20 en la que el radical A_2 es como se define anteriormente o, cuando sea apropiado,

(C) para la preparación de un compuesto de fórmula (IVb), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIIb) con una azida en presencia de trifenilfosfina o una trialquilfosfina y un derivado de ácido azodicarboxílico;

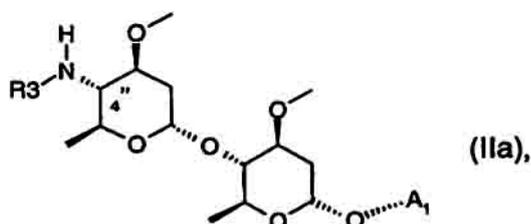
25 (D) eliminando el grupo protector S_a del compuesto de fórmula (IVb) mediante reacción con un ácido, formando un

compuesto de fórmula



5 en la que A es como se define anteriormente;

(E) para la preparación de un compuesto de fórmula



10 en la que R₃ es -CH₂-R₃₃ y R₃₃ es alquilo C₁-C₁₁ no sustituido o de mono- a pentasustituido, alqueno C₂-C₁₁ no sustituido o de mono- a pentasustituido, y A₂ corresponde a la estructura macrocíclica definida para la fórmula (II), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVb) en primer lugar

15 (E1) con una fosfina o fosfito; y entonces

(E2) con un aldehído de fórmula R₃₃-CHO; y entonces

(E3) con un hidruro, cuando sea apropiado en presencia de una cantidad catalítica de ácido;

20 (F) eliminando el grupo protector del compuesto resultante de fórmula (IIb) análogamente al proceso de la etapa (D);
o

25 (G) para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa), en la que R₃ es como se define en la etapa de proceso

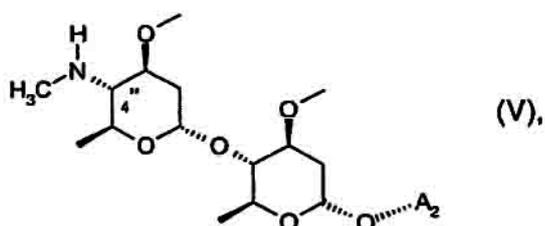
(E), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) análogamente a las etapas de proceso (E1) a (E3);

(H) para la preparación de un compuesto de fórmula (II), en la que R₃ es -CH₃, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en primer lugar

30 (H1) con una fosfina; y entonces

(H2) con formaldehído, preferiblemente en presencia de un tamiz molecular; y entonces

35 (H3) con un hidruro en presencia de una cantidad catalítica de ácido; y haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto resultante de fórmula



en la que A_2 corresponde a la estructura macrocíclica definida para la fórmula (II), análogamente a la etapa de proceso (D); o

5 (I) para la preparación de un compuesto de fórmula (IIa), en la que R_3 es $-CH_3$, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) análogamente a las etapas de proceso (H1) a (H3); o

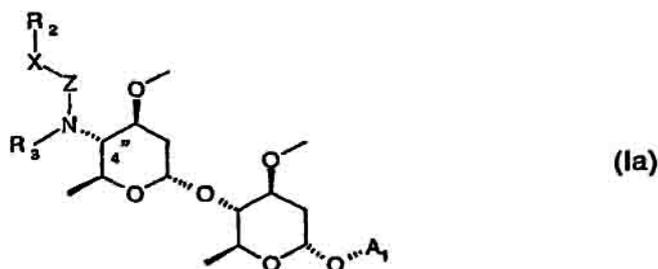
(K) para la preparación de un compuesto de fórmulas (IIa) o (IIb), en las que R_3 es como se define anteriormente para la fórmula (I), haciendo reaccionar un compuesto de fórmulas (IIa) o (IIb) en las que R_3 es H con un compuesto de fórmula Hal- R_{33} en la que R_{33} es alquilo C_2-C_{12} no sustituido o de mono- a pentasustituido o alqueno C_2-C_{12} no sustituido o de mono- a pentasustituido y Hal es halógeno, preferiblemente yodo o bromo.

10 **[0022]** Los compuestos según la definición anterior de fórmulas (IIa) y (IIb) en las que R_3 es H y que se usan como intermedios para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden prepararse

(L) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IVb) análogamente a la etapa de proceso (H1) con una fosfina y entonces con una base; y haciendo reaccionar adicionalmente el compuesto resultante de fórmula (IIb) análogamente a la etapa de proceso (D); o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) análogamente a la etapa de proceso (H1) con una fosfina y entonces con una base.

15 **[0023]** La invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, en la que

(M) se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (IIa) o (IIb) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula $R_2-X-Z-T$, en la que R_2 , X y Z son como se definen para la fórmula (I) y T es un grupo saliente y, cuando sea apropiado, el compuesto resultante de fórmula



25 en la que A_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente, se hace reaccionar adicionalmente según la variante de proceso (D); o

30 (N) para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que el grupo R_2-Z-X es $R_2-NHC(=S)-$, y en la que R_2 es como se define para la fórmula (I), se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (IIa) o (IIb) como se definen anteriormente con un compuesto de fórmula $R_2-N=C=S$, en la que R_2 es como se define para la fórmula (I) y, cuando sea apropiado, el compuesto resultante de fórmula (Ia), en la que el grupo R_2-Z-X es $R_2-NHC(=S)-$, se hace reaccionar adicionalmente según la variante de proceso (D).

35 **[0024]** Las observaciones hechas anteriormente respecto a los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se aplican análogamente a los materiales de partida mencionados hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria con respecto a sus tautómeros.

40 **[0025]** Las reacciones descritas hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria se llevan a cabo de manera conocida *per se*, por ejemplo, en ausencia de, o habitualmente en presencia de, un disolvente o diluyente adecuado o una mezcla de los mismos, llevándose a cabo las reacciones, según sea necesario, con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente $+150^\circ\text{C}$ y, si es necesario, en un recipiente cerrado a presión en atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras. Pueden encontrarse condiciones de reacción especialmente ventajosas en los ejemplos.

45 **[0026]** El tiempo de reacción no es crítico; se prefiere un tiempo de reacción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 72 horas, especialmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

50 **[0027]** El producto se aísla mediante procedimientos habituales, por ejemplo, mediante filtración, cristalización, destilación o cromatografía, o cualquier combinación adecuada de dichos procedimientos.

[0028] Los materiales de partida mencionados hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria que

se usan para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros, son conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, como se indica a continuación.

5 Variante de proceso (A):

10 **[0029]** Los ejemplos de disolventes y diluyentes incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres tales como dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, dibutiléter, *terc*-butilmetiléter, etilenglicomonometiléter, etilenglicolmonoetiléter, etilenglicoldimetiléter, dimetoxidietiléter, tetrahidrofurano o dioxano; o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere diclorometano.

15 **[0030]** Son grupos salientes Q adecuados en los compuestos de fórmula (III) especialmente los radicales de ácido sulfónico; se da preferencia, por ejemplo, a los aniones de ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido pentafluoroetanosulfónico y ácido nonafluorobutanossulfónico.

20 **[0031]** Los grupos protectores S_a adecuados en los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV) y (V) son especialmente grupos trialkilsililo; se da preferencia, por ejemplo, a trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-*terc*-butilsililo, dimetilisopropilsililo, dimetil-1,1,2-trimetilpropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetil-*terc*-hexilsililo, pero también a grupos fenil-*terc*-alkilsililo tales como difenil-*terc*-butilsililo o aliloxycarbonilo.

25 **[0032]** Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -70 a +10°C, preferiblemente de -35 a 0°C.

30 **[0033]** Se describen las condiciones especialmente preferidas para la reacción en el ejemplo P.1.

35 Variante de proceso (B):

40 **[0034]** Los ejemplos de disolventes y diluyentes incluyen: nitrilos tales como acetonitrilo; dimetilsulfóxido y alcoholes tales como, por ejemplo, etanol o metanol; las amidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida son especialmente adecuadas.

45 **[0035]** Son sales de azida adecuadas especialmente NaN₃ y Zn(N₃)₂; especialmente NaN₃.

50 **[0036]** Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de -10 a +10°C.

55 **[0037]** Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se encuentran, por ejemplo, en el ejemplo P.1.

60 Variante de proceso (C):

65 **[0038]** Los ejemplos de disolventes y diluyentes son iguales que los mencionados en la variante de proceso (A). Además, son también adecuadas amidas, por ejemplo, tales como dimetilformamida o hexametilfosforotriamida.

70 **[0039]** Son derivados de ácido azodicarboxílico adecuados especialmente los ésteres de ácido azodicarboxílico, por ejemplo, el éster dibencílico, dietílico, dibutílico, diisopropílico o di-*terc*-butílico o di-(2,2,2-tricloroetilico); o las amidas de ácido azodicarboxílico tales como, por ejemplo, tetrametilamida del ácido *N,N,N,N*-azodicarboxílico o dimorfolida del ácido azodicarboxílico.

75 **[0040]** Son donantes de azida adecuados especialmente (PhO)₂PN₃, Zn(N₃)₂-piridina o HN₃.

80 **[0041]** Son fosfinas adecuadas especialmente las trialkil- y triarilfosfinas tales como, por ejemplo, trimetilfosfina, trietilfosfina y tri-*n*-butilfosfina y trifenilfosfina.

85 **[0042]** Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de -20 a 150°C.

90 Variante de proceso (D):

95 **[0043]** Los ejemplos de disolventes y diluyentes son iguales que los mencionados en la variante de proceso (A). Además, son adecuados nitrilos tales como acetonitrilo; dimetilsulfóxido y alcoholes tales como, por ejemplo, etanol o metanol y agua.

100 **[0044]** Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de -10°C a +25°C.

105 **[0045]** Son ácidos adecuados para la eliminación del grupo protector, por ejemplo, HF en piridina,

Zn(BF₄)₂·H₂O o ácido metanosulfónico.

Variantes de proceso (E, L):

5 **[0046]** Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la variante de proceso (A). Además, son adecuados nitrilos tales como acetonitrilo y ésteres de ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

10 **[0047]** Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de 0 a +100°C.

[0048] Las fosfinas adecuadas son, entre otras, las mismas que las mencionadas en la variante de proceso (C). Son fosfitos adecuados, por ejemplo, fosfito de trimetilo, fosfito de trietilo, fosfito de tri-n-butilo y fosfito de tri-*terc*-butilo.

15 **[0049]** Son hidruros adecuados, especialmente, los hidruros complejos, especialmente borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio.

20 **[0050]** Son ácidos adecuados, especialmente, ácidos carboxílicos débiles tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido pivalico; especialmente ácido pivalico. Los ácidos se usan especialmente en cantidades catalíticas; especialmente en cantidades inferiores a 10% en moles, más especialmente inferiores a 5% en moles, lo más especialmente inferiores a 2% en moles.

25 **[0051]** Las condiciones especialmente preferidas para esta variante de proceso se describen, por ejemplo, en el ejemplo P.3.

Variante de proceso (F):

30 **[0052]** Se aplican las mismas condiciones de proceso que las descritas en la variante (D). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido metanosulfónico en metanol a 0°C.

Variante de proceso (G):

[0053] Se aplican las mismas condiciones de proceso que las descritas en la variante (E).

35 Variante de proceso (H):

[0054] Se aplican las mismas condiciones de proceso que las descritas en la variante (E). La fosfina usada es, por ejemplo, trimetilfosfina o tributilfosfina, preferiblemente trimetilfosfina.

40 Variante de proceso (I):

[0055] Se aplican las mismas condiciones de proceso que las descritas en la variante (H).

Variante de proceso (K):

45 **[0056]** Se usan los mismos disolventes que los indicados en la variante de proceso (A). Además, son también adecuadas amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo y ésteres tales como acetato de etilo.

50 **[0057]** Son bases adecuadas especialmente los carbonatos, tales como carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, trialkilaminas tales como trietilamina y bases heterocíclicas tales como, por ejemplo, piridina.

Variante de proceso (L):

55 **[0058]** Los disolventes y diluyentes adecuados son iguales que los mencionados en la variante de proceso (A). Además, son adecuados nitrilos tales como acetonitrilo y ésteres de ácidos carboxílicos tales como, por ejemplo, acetato de etilo.

60 **[0059]** Son fosfinas adecuadas, especialmente, trialkil- y triarilfosfinas tales como, por ejemplo, trimetilfosfina y tri-n-butilfosfina y también trifenilfosfina.

[0060] Se usan como bases especialmente hidróxido de sodio o amonio, especialmente en forma altamente diluida, especialmente, por ejemplo, a una concentración de 0,01 N.

Variante de proceso (M):

[0061] Son grupos salientes adecuados especialmente los halógenos, especialmente bromo o cloro.

5 **[0062]** Son disolventes adecuados aquellos que son inertes en las condiciones de reacción; estos incluyen especialmente aquellos mencionados en la variante de proceso (A).

[0063] Se lleva a cabo el procedimiento a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente respectivo.

10 **[0064]** Son bases adecuadas especialmente los carbonatos, tales como carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de potasio, trialkilaminas tales como trietilamina y bases heterocíclicas tales como, por ejemplo, piridina.

Variante de proceso (N):

15 **[0065]** Son disolventes adecuados aquellos que son inertes en las condiciones de reacción; estos incluyen especialmente aquellos mencionados en la variante de proceso (A).

20 **[0066]** El procedimiento se lleva a cabo a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente respectivo, especialmente a 20 a 40°C.

25 **[0067]** Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de uno de los posibles isómeros o en forma de una mezcla de los mismos, en forma de isómeros puros o en forma de una mezcla isomérica, concretamente, en forma de una mezcla diastereoisomérica; la invención se refiere tanto a los isómeros puros como a las mezclas diastereoisoméricas y ha de interpretarse en consecuencia hasta ahora y de aquí en adelante en la presente memoria, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

30 **[0068]** Las mezclas diastereoisoméricas pueden resolverse en los isómeros puros mediante procedimientos conocidos, por ejemplo mediante recristalización con un disolvente, mediante cromatografía, por ejemplo cromatografía líquida a alta presión (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas o mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona, complejándose solo un isómero.

35 **[0069]** Aparte de mediante la separación de las correspondientes mezclas de isómeros, los diastereómeros puros pueden obtenerse según la invención también mediante procedimientos conocidos generalmente de síntesis estereoselectiva, por ejemplo llevando a cabo el proceso según la invención usando materiales de partida que tengan la estereoquímica adecuada correspondiente.

40 **[0070]** En cada caso, es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, cuando los componentes individuales tienen diferente actividad biológica.

45 **[0071]** Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse también en forma de sus hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo disolventes que pueden haberse usado para la cristalización de compuestos en forma sólida.

50 **[0072]** La invención se refiere a todas aquellas realizaciones del proceso según las cuales un compuesto obtenible como material de partida o intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se llevan a cabo todas o algunas de las etapas restantes, o en que se usa un material de partida en forma de un derivado y/o una sal y/o sus diastereómeros o, especialmente, se forma en las condiciones de reacción. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo funcional en su forma libre o protegida pueden usarse como materiales de partida para la preparación de compuestos adicionales de fórmula (I). Para dichas manipulaciones, pueden aplicarse procedimientos conocidos por el especialista en la materia.

55 **[0073]** En los procesos de la presente invención, es preferible usar aquellos materiales de partida e intermedios que den como resultado los compuestos de fórmula (I) que son especialmente preferidos.

[0074] La invención se refiere especialmente a los procesos de preparación descritos en los ejemplos.

60 **[0075]** En el campo del control de plagas, los compuestos de fórmula (I) según la invención son ingredientes activos que exhiben actividad preventiva y/o curativa valiosa con un espectro biocida muy ventajoso y un espectro muy amplio, incluso a bajas tasas de concentración, aunque bien tolerado por los animales de sangre caliente, peces y plantas. Son sorprendentemente igualmente adecuados para controlar tanto plagas vegetales como ecto- y endoparásitos en seres humanos, y más especialmente en ganado productivo, animales domésticos y mascotas. Son eficaces contra todas o algunas etapas de desarrollo de plagas animales sensibles normales, pero también de

plagas animales resistentes tales como insectos y miembros del orden *Acarina*, nematodos, cestodos y trematodos, mientras que al mismo tiempo protegen a los organismos útiles. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes activos según la invención puede manifestarse por sí misma directamente, concretamente en la mortalidad de las plagas que aparece inmediatamente o solo después de algún tiempo, por ejemplo durante la muda, o indirectamente, por ejemplo por una ovoposición y/o tasa de eclosión reducida, correspondiendo una buena actividad a una mortalidad de al menos 50 a 60%.

[0076] La acción de los compuestos según la invención y las composiciones que los comprenden contra plagas animales puede ampliarse significativamente y adaptarse a las circunstancias dadas mediante la adición de otros insecticidas, acaricidas o nematocidas. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de ingredientes activos: compuestos organofosforados, nitrofenoles y derivados, formamidas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

[0077] Los ejemplos de productos de mezcla especialmente adecuados incluyen: azametifos; clorfenvinfos; cipermetrina, cipermetrina rica en cis; ciromazina; diafentiurón; diazinona; diclorvos; dicrotofos; diciclanilo; fenoxicarb; fluazurón; furatiocarb; isazofos; yodfenfos; cinopreno; lufenurón; metacrifos; metidatió; monocrotofos; fosfamidón; profenofos; diofenolano; un compuesto obtenible a partir de la cepa GC91 o la cepa NCTC11821 de *Bacillus thuringiensis*; pimetozina; bromopropilato; metopreno; disulfotón; quinalfos; tau-fluvalinato; tiociclam; tiometón; aldicarb; azinfos-metilo; benfuracarb; bifentrina; buprofezina; carbofurano; dibutilaminotio; cartap; clorfluazurón; clorpirifos; ciflutrina; lambda-cihalotrina; alfa-cipermetrina; zeta-cipermetrina; deltametrina; diflubenzurón; endosulfán; etiofencarb; fenitrotión; fenobucarb; fenvalerato; formotión; metiocarb; heptenofos; imidacloprid; isoprocarb; metamidofos; metomilo; mevinfos; paratión; paratión-metilo; fosalona; pirimicarb; propoxur; teflubenzurón; terbufos; triazamato; fenobucarb; tebufenozida; fipronil; beta-ciflutrina; silafluofeno; fenpiroximato; piridabeno; fenazaquina; piriproxifeno; pirimidifeno; nitenpiram; acetamiprid; avermectina B1 (abamectina); emamectina; emamectina-benzoato; espinosad; un extracto de planta que es activo contra insectos; una preparación que comprende nematodos y es activa contra insectos; una preparación obtenible a partir de *Bacillus subtilis*; una preparación que comprende hongos y es activa contra insectos; una preparación que comprende virus y es activa contra insectos; clorfenapir; acefato; acrinatrina; alanicarb; alfametrina; amitraz; AZ 60541; azinfos A; azinfos M; azociclotina; bendiocarb; bensultap; beta-ciflutrina; BPMC; brofenprox; bromofos A; bufencarb; butocarboxim; butilpiridabén; cadusafos; carbarilo; carbofenotión; cloetocarb; cloretoxifos; clormefos; cisresmetrina; cloctirina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina; cihexatina; demetón M; demetón S; demetón-S-metilo; diclofentión; diclifos; dietión; dimetoato; dimetilvinfos; dioxatió; edifenfos; esfenvalerato; etió; etofenprox; etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido de fenbutatina; fenotiocarb; fenpropatrina; fenpirad; fentió; fluazinam; flucicloxurón; flucitrinato; flufenoxurón; flufenprox; fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumurón; hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isoxatió; ivermectina; malatió; mecarbam; mesulfenfos; metaldehído; metolcarb; milbemectina; moxidectina; naled; NC 184; ometoato; oxamilo; oxidemetón M; oxideprofos; permetrina; fentoato; forato; fosmet; foxim; pirimifos M; pirimifos E; promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclifos; piradafentió; piresmetrina; piretro; tebufenozida; salitió; sebufos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirad; tebupirimfos; teflutrina; temefos; terbam; tetraclorvinfos; tiacloprid; tiafenox; tiodicarb; tiofanox; tionazina; turingiensina; tralometrina; triarteno; triazofos; triazurón; triclorfón; triflumurón; trimetacarb; vamidotión; xililcarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062 - indoxacarb; metoxifeno; bifenazato; XMC (metilcarbamato de 3,5-xililo) o el hongo patogénico *Metarhizium anisopliae*; lo más especialmente fipronil, tiametoxam o lambda-cihalotrina.

[0078] Dichas plagas animales incluyen, por ejemplo, aquellas mencionadas en la solicitud de patente europea EP-A-736.252, página 5, línea 55 a página 6, línea 55. Las plagas allí mencionadas se incluyen por lo tanto como referencia en la materia en cuestión de la presente invención.

[0079] También es posible controlar plagas de la clase *Nematoda* usando los compuestos según la invención. Dichas plagas incluyen, por ejemplo, nematodos de nudo de raíz, nematodos formadores de quistes y también nematodos de tallo y hoja; especialmente de *Heterodera spp.*, por ejemplo, *Heterodera schachtii*, *Heterodora avenae* y *Heterodora trifolii*; de *Globodera spp.*, por ejemplo, *Globodera rostochiensis*; de *Meloidogyne spp.*, por ejemplo, *Meloidogyne incognita* y *Meloidogyne javanica*; de *Radopholus spp.*, por ejemplo, *Radopholus similis*; de *Pratylenchus*, por ejemplo, *Pratylenchus neglectans* y *Pratylenchus penetrans*; de *Tylenchulus*, por ejemplo, *Tylenchulus semipenetrans*; de *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* y *Anguina*; especialmente *Meloidogyne*, por ejemplo, *Meloidogyne incognita*, y de *Heterodera*, por ejemplo, *Heterodera glycines*.

[0080] Es un aspecto especialmente importante de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (I) según la invención en la protección de plantas contra plagas de alimentación parasitaria.

[0081] Los compuestos según la invención pueden usarse para controlar, concretamente para inhibir o destruir, plagas del tipo mencionado que aparecen en plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, horticultura y silvicultura, o en partes de dichas plantas, tales como frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos o raíces, mientras que en algunos casos las partes de planta que crecen después siguen protegidas contra dichas plagas.

[0082] Las cosechas diana incluyen especialmente cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sorgo; remolachas, tales como remolacha azucarera y remolacha forrajera; frutas, por ejemplo, pomos, frutas con hueso y bayas tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas y frutas del bosque, por ejemplo, fresas, frambuesas y moras; plantas leguminosas tales como judías, lentejas, guisantes y judías de soja ; plantas oleaginosas tales como colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuetes; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos y melones; plantas fibrosas tales como algodón, lino, cáñamo y yute; frutas cítricas tales como naranjas, limones, pomelos y mandarinas; hortalizas tales como espinaca, lechuga, espárrago, brasicáceas, zanahorias, cebollas, tomates, patatas y pimientos; lauráceas tales como aguacate, canela y alcanfor; y tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, viñas, lúpulo, plátanos, plantas de caucho natural y ornamentales.

[0083] Son campos adicionales de uso de los compuestos según la invención la protección de productos almacenados y almacenes y la protección de materiales brutos, y también en el sector de la higiene, especialmente en la protección de animales domésticos y ganado producto contra plagas del tipo mencionado, más especialmente la protección de animales domésticos, especialmente gatos y perros, de infestación por pulgas, garrapatas y nematodos.

[0084] Por lo tanto, la invención se refiere también a composiciones plaguicidas, tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas extensibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables, polvos finos, gránulos y encapsulamientos de sustancias poliméricas, que comprenden al menos uno de los compuestos según la invención, realizándose la elección de la formulación de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias reinantes.

[0085] El ingrediente activo se usa en dichas composiciones en forma pura, de un ingrediente activo sólido, por ejemplo, a un tamaño de partícula específico, o preferiblemente junto con al menos uno de los coadyuvantes habituales en la tecnología de la formulación, tales como extensores, por ejemplo, disolventes o portadores sólidos, o compuestos tensioactivos (tensioactivos). En el campo del control de parásitos en seres humanos, animales domésticos, ganado productivo y mascotas, será patente que solo se usan aditivos fisiológicamente tolerables.

[0086] Se usan como coadyuvantes de formulación, por ejemplo, portadores sólidos, disolventes, estabilizantes, coadyuvantes de "liberación lenta", colorantes y opcionalmente sustancias tensioactivas (tensioactivos). Los portadores y coadyuvantes adecuados incluyen todas las sustancias usadas habitualmente. Como coadyuvantes, tales como disolventes, portadores sólidos, compuestos tensioactivos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos aniónicos y coadyuvantes adicionales en las composiciones usadas según la invención, se tienen en consideración, por ejemplo, los descritos en el documento EP-A-736.252, página 7, línea 51 a página 8, línea 39.

[0087] Las composiciones para uso en la protección de cosechas y en seres humanos, animales domésticos y ganado productivo comprenden generalmente de 0,1 a 99%, especialmente de 0,1 a 95%, de ingrediente activo y de 1 a 99,9%, especialmente de 5 a 99,9%, de al menos un coadyuvante sólido o líquido, incluyendo generalmente la composición de 0 a 25%, especialmente de 0,1 a 20%, de tensioactivos (% = % en peso en cada caso). Aunque los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final empleará normalmente formulaciones diluidas que tienen concentraciones considerablemente menores de ingrediente activo.

[0088] Los productos de protección de cosechas preferidos tienen especialmente las siguientes composiciones (% porcentaje en peso):

Concentrados emulsionables:

Ingrediente activo: 1 a 90%, preferiblemente 5 a 20%
 Tensioactivo: 1 a 30%, preferiblemente 10 a 20%
 Disolvente: 5 a 98%, preferiblemente 70 a 85%

Polvos finos:

Ingrediente activo: 0,1 a 10%, preferiblemente 0,1 a 1%
 Portador sólido: 99,9 a 90%, preferiblemente 99,9 a 99%

Concentrados en suspensión:

Ingrediente activo: 5 a 75%, preferiblemente 10 a 50%
 Agua: 94 a 24%, preferiblemente 88 a 30%
 Tensioactivo: 1 a 40%, preferiblemente 2 a 30%

Polvos humectables:

- 5 Ingrediente activo: 0,5 a 90%, preferiblemente 1 a 80%
 Tensioactivo: 0,5 a 20%, preferiblemente 1 a 15%
 Portador sólido: 5 a 99%, preferiblemente 15 a 98%

Gránulos:

- 10 Ingrediente activo: 0,5 a 30%, preferiblemente 3 a 15%
 Portador sólido: 99,5 a 70%, preferiblemente 97 a 85%

15 **[0089]** Las composiciones según la invención pueden comprender también coadyuvantes sólidos o líquidos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adhesivos, así como fertilizantes u otros ingredientes activos para obtener efectos especiales, por ejemplo, acaricidas, bactericidas, fungicidas, nematocidas, molusquicidas o herbicidas selectivos.

20 **[0090]** Los productos de protección de cosechas según la invención se preparan de manera conocida en ausencia de coadyuvantes, por ejemplo, mediante molido, tamizado y/o compresión de un ingrediente activo sólido o mezcla de ingredientes activos, por ejemplo hasta un cierto tamaño de partícula; y en presencia de al menos un coadyuvante, por ejemplo, mediante mezclado íntimo y/o molido del ingrediente activo o mezcla de ingredientes activos con el coadyuvante o coadyuvantes. La invención se refiere igualmente a dichos procesos para la
 25 preparación de las composiciones según la invención y al uso de los compuestos de fórmula (I) en la preparación de dichas composiciones.

30 **[0091]** La invención se refiere también a los procedimientos de aplicación de los productos de protección de cosechas, concretamente, a los procedimientos de control de plagas del tipo mencionado, tales como pulverización, atomización, espolvoreado, recubrimiento, desinfección, dispersión o vertido, que se seleccionan de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias reinantes, y al uso de las composiciones para controlar plagas del tipo mencionado. Las tasas de concentración típicas son de 0,1 a 1000 ppm, preferiblemente de 0,1 a 500 ppm, de
 35 ingrediente activo. Las tasas de aplicación por hectárea son generalmente de 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, especialmente de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 20 a 600 g/ha.

40 **[0092]** Es un procedimiento preferido de aplicación en el campo de la protección de cosechas la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), dependiendo la frecuencia y tasa de aplicación del riesgo de infestación por la plaga en cuestión. Sin embargo, el ingrediente activo puede penetrar también en la planta a través de las raíces (acción sistémica) cuando el emplazamiento de las plantas se impregna con una formulación líquida o cuando el
 45 ingrediente activo se incorpora en forma sólida al emplazamiento de las plantas, por ejemplo al suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación a suelo). En el caso de cosechas de arroz con cáscara, dichos gránulos pueden aplicarse en cantidades medidas al campo de arroz inundado.

50 **[0093]** Los productos de protección de cosechas según la invención son también adecuados para proteger el material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes contra plagas animales. El material de propagación puede tratarse con la composición antes de plantar: por ejemplo, la semilla puede desinfectarse antes de sembrar. Los ingredientes activos según la invención pueden aplicarse también a granos (recubrimiento) mediante impregnación de las semillas con una formulación líquida o mediante
 55 recubrimiento con una formulación sólida. La composición puede aplicarse también al emplazamiento de sembrado cuando el material de propagación se está plantando, por ejemplo, en el surco de semilla durante la siembra. La invención se refiere también a dichos procedimientos de tratamiento de material de propagación de planta y al material de propagación de planta así tratado.

60 **[0094]** En los siguientes ejemplos, los marcados con un asterisco (*) se incluyen solo a modo de referencia.

Ejemplos de preparación

65 **[0095]** En los siguientes ejemplos, se describe la preparación de derivados de avermectina B1 (mezclas de derivados de avermectina B1a y B1b). El derivado B1b representa generalmente solo aproximadamente de 5 a 10% en peso de las mezclas y, por esa razón, habitualmente solo las bandas del derivado B1a pueden detectarse en el espectro de RMN.

[0096] Las abreviaturas usadas en la información de datos de RMN tienen los siguientes significados:

s: singlete; MHz: megahercio; s a: singlete ancho; t: triplete; m: multiplete; d: doblete; J: constante de acoplamiento.

[0097] TBDMS en los ejemplos representa el radical $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{terc-butilo})$, R_1 una mezcla de isopropilo y *sec*-butilo.

[0098] Puesto que los compuestos están en la mayoría de casos en forma de mezclas de derivados de avermectina B1a y B1b, es de poco uso la caracterización mediante los datos físicos habituales tales como punto de fusión o índice de refracción. Por esta razón, los compuestos se caracterizan mediante espectroscopia de RMN después de purificación por cromatografía, o mediante referencia a los tiempos de retención determinados en el análisis mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), como se indica en los ejemplos anteriores. El término "B1a" en las fórmulas de los siguientes ejemplos y tablas designa el componente principal, en el que R_1 es *sec*-butilo, con un contenido habitualmente mayor de un 80%. "B1b" representa el componente secundario, en el que R_1 es isopropilo. En el caso de compuestos para los que se da un tiempo de retención solo en la columna B1a, no es posible determinar el tiempo de retención para el componente B1b debido a la pequeña proporción de derivado B1b. La asignación de las estructuras correctas de los componentes B1a y B1b se lleva a cabo mediante espectrometría de masas.

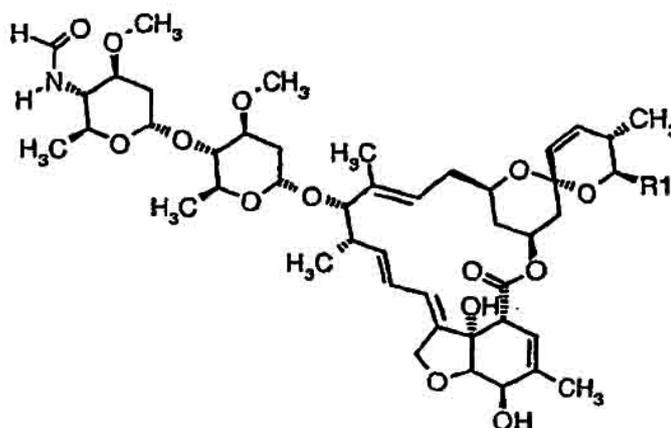
[0099] Se usa el siguiente procedimiento para el análisis de HPLC en las tablas a menos que se indique otra cosa:

Condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H_2O		
Disolvente B	0,01% de ácido trifluoroacético en CH_3CN		
Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Caudal ($\mu\text{l}/\text{min}$)
0	80	20	500
0,1	50	50	500
10	5	95	500
15	0	100	500
17	0	100	500
17,1	80	20	500
22	80	20	500
Columna:	YMC-Pack ODS-AQ		
Longitud de columna:	125 mm		
Diámetro interno de columna:	2 mm		
Temperatura:	40°C		

[0100] La columna YMC-Pack ODS-AQ usada para cromatografía de los compuestos se produce por la compañía YMC, Alte Raesfelderstrasse 6, 46514 Schermbeck, Alemania.

***Ejemplo P.1): Preparación de 4''desoxi-4''-(S)-formilaminoavermectina B1 de fórmula**

[0101]

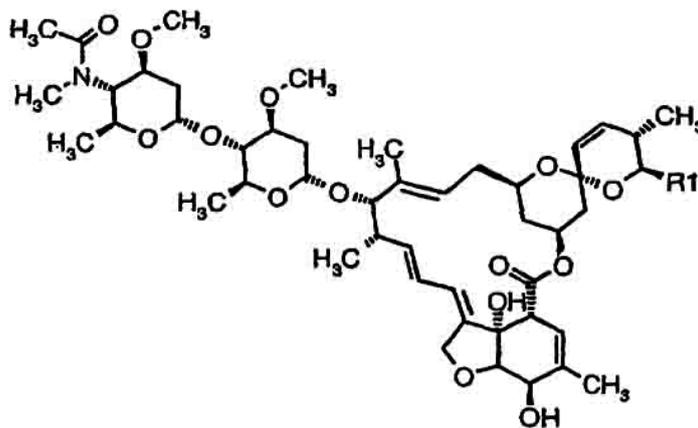


[0102] Se añaden 0,05 ml de ácido fórmico-anhídrido del ácido acético a una disolución de 100 mg (0,115 mmol) de 4''-desoxi-4''-(S)-aminoavermectina B1 en 4 ml de THF a temperatura ambiente y se deja reposar la

mezcla durante 15 horas. Para el procesamiento, se vierte la mezcla en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. Se purifica el producto bruto en gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Después de secar a alto vacío, se obtiene por tanto 4''-desoxi-4''(S)-formilaminoavermectina B1 en forma de una mezcla de isómeros rotacionales que exhibe las siguientes señales en el análisis de CL-EM: *t*_{RT}: B1a: 7,80 min (88,3%), 900,5 (M+H), B1b: 7,00 min (11,7%), 908,4 (M+Na) (compuesto 1.001).

***Ejemplo P.2): Preparación de 4''-desoxi-4''(S)-N-metilacetilaminoavermectina B1 de fórmula**

10 [0103]

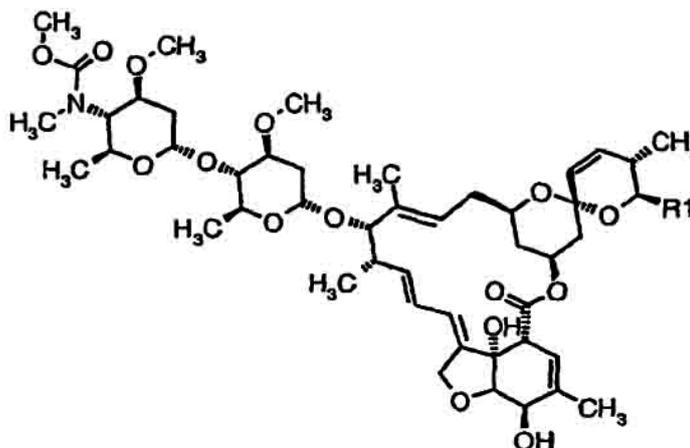


15 [0104] Se trata una disolución bifásica vigorosamente agitada constituida por 100 mg de 4''-desoxi-4''(S)-N-metilaminoavermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 11,3 ml de disolución saturada de NaHCO₃ con 115 mg de anhídrido acético durante 60 horas a 70°C en atmósfera de argón. El procesamiento acuoso con acetato de etilo y la purificación en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (5:1) proporcionan 4''-desoxi-4''(S)-N-metilacetilaminoavermectina B1 en forma de una mezcla de isómeros rotacionales que exhibe las siguientes señales en el análisis de CL-EM: *t*_{RT}: B1a: 8,80 min (ancho, 100%), 928,7 (M+H), B1b: 8,16 min (compuesto1.002).

20

***Ejemplo P.3): Preparación de 4''-desoxi-4''(S)-N-metilmetoxicarbonilaminoavermectina B1 de fórmula**

[0105]



25

[0106] Se trata una disolución bifásica vigorosamente agitada constituida por 100 mg de 4''-desoxi-4''(S)-N-metilaminoavermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 11,3 ml de disolución saturada de NaHCO₃ con 0,087 ml de éster metílico del ácido clorofórmico durante 3 horas a 65°C en atmósfera de argón. El procesamiento acuoso con acetato de etilo, seguido de purificación mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:1), proporciona 4''-desoxi-4''(S)-N-metilmetoxicarbonilaminoavermectina B1 en forma de una mezcla de isómeros

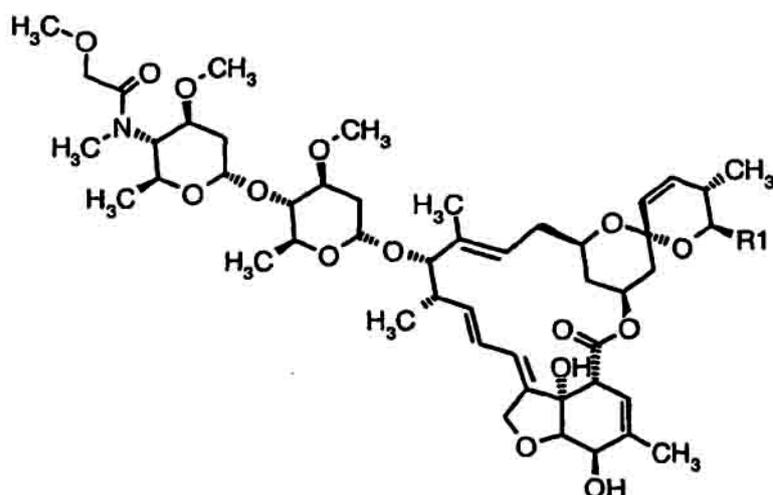
30

rotacionales que exhibe las siguientes señales en el análisis de CL-EM: t_{RT} : B1a: 10,09 min (86,7%), 966,5 (M+Na), B1b: 8,97 min (8,5%): 952,4 (M+Na) (compuesto1.003).

***Ejemplo P.4): Preparación de 4''-desoxi-4''-(S)-N-metilmetoxiacetilaminoavermectina B1 de fórmula**

5

[0107]



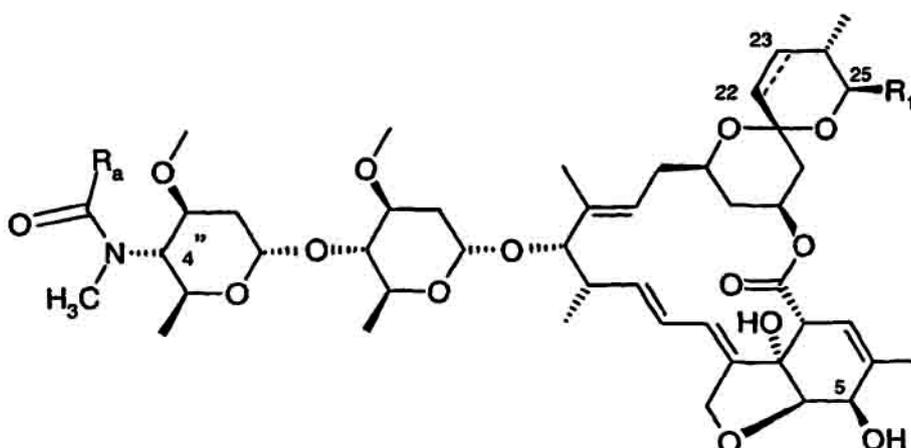
10 [0108] Se trata una disolución bifásica vigorosamente agitada constituida por 100 mg de 4''-desoxi-4''(S)-N-metilaminoavermectina B1 en 5 ml de acetato de etilo y 11,3 ml de disolución saturada de NaHCO_3 con 0,103 ml de cloruro de metoxiacetilo durante 12 horas a 70°C en atmósfera de argón. El procesamiento acuoso con acetato de etilo, seguido de purificación por cromatografía en gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5), proporciona 4''-desoxi-4''(S)-N-metilmetoxiacetilaminoavermectina B1 en forma de una mezcla de isómeros rotacionales que exhibe las

15 siguientes señales en el análisis de CL-EM: t_{RT} : B1a: 8,58-8,70 min (92,7%), 980 (M+Na), B1b: 8,22 min (7,3%), 966,5 (M+Na) (compuesto1.004).

[0109] **Ejemplo P.5):** De manera análoga, se prepararon los compuestos de las siguientes tablas 1A a 1F. En las tablas, el símbolo  indica el enlace con el que el radical en cuestión está unido al resto de la molécula.

20

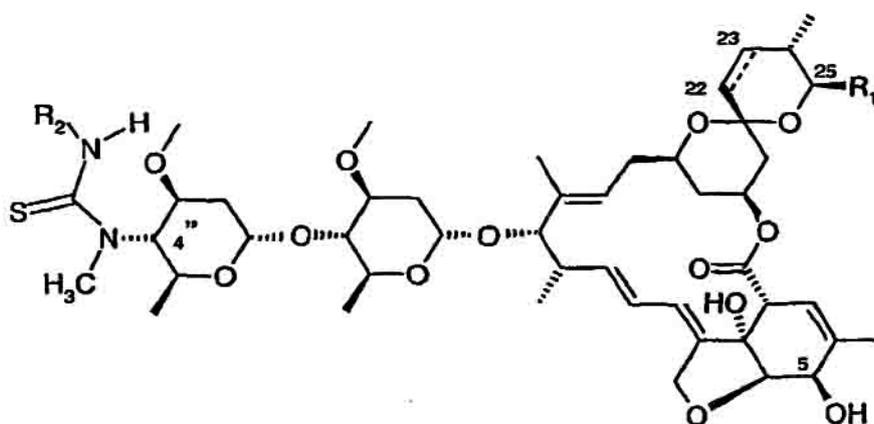
Tabla 1A: Compuestos de fórmula



en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R_1 es isopropilo o sec-butilo:

Nº	R _a	CL-EM: t _{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1A.005	H	8,58	8,30
* 1A.006	fenilo	10,62	9,56
* 1A.007		10,73	9,66
* 1A.008		9,44	8,69

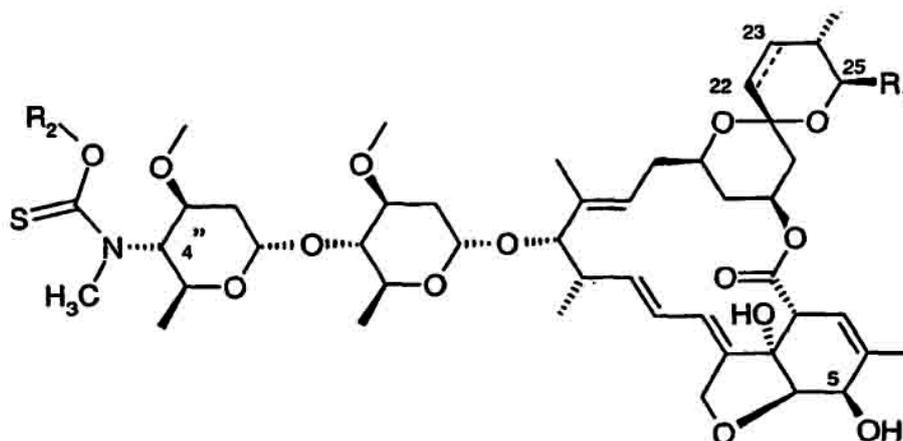
Tabla 1B: Compuestos de la fórmula



en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R₁ es isopropilo o sec-butilo:

Nº	R ₂	CL-EM: t _{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
1B.1		10,2	
1B.2		9,8	9,2
1B.3		10,2	
1B.4		9,4	8,8
1B.5		10,8	10,1
1B.6		11,7	
1B.7		11,3	10,6
1B.8		10,6	9,9
1B.9		9,9	9,1
1B.10		9,5	8,7

Tabla 1C: Compuestos de la fórmula

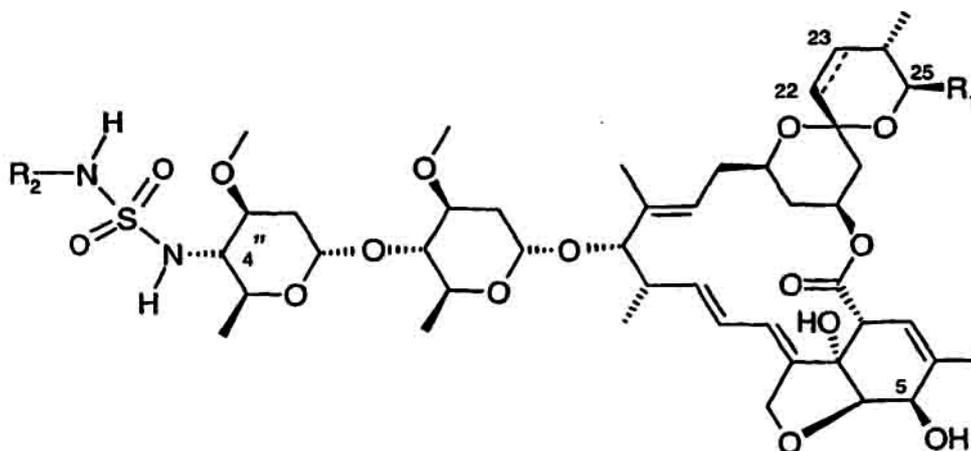


en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R₁ es isopropilo o sec-butilo:

Nº	R ₂	CL-EM: t _{RT}	
		B1a (min)	B1b (min)
1C.1	etilo	11,2	10,5

Tabla 1D: Compuestos de la fórmula

5



en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R₁ es isopropilo o sec-butilo:

Nº	R ₂	CL-EM: t _{RT}	
		B1a (min)	B1b (min)
1D.1		11,6	11,0
1D.2		10,7	-
1D.3		11,0	-
1D.4		-	-

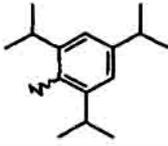
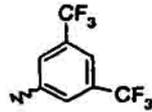
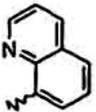
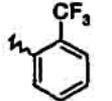
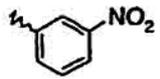
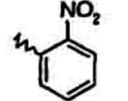
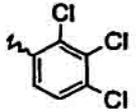
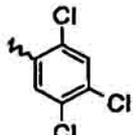
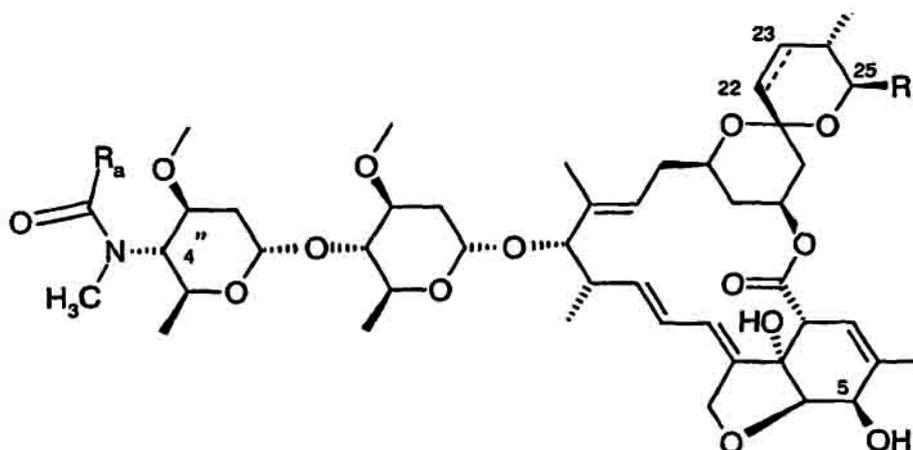
1D.5		-	-
1D.6		12,5	12,0
1D.7		11,9	11,2
1D.8		-	-
1D.9		11,0	10,4
1D.10		-	-
1D.11		-	-
1D.12		-	-

Tabla 1E: Compuestos de la fórmula

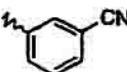
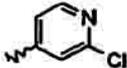
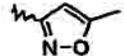
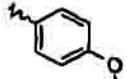
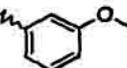
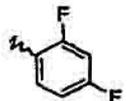
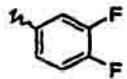
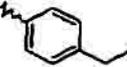
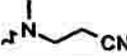


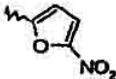
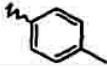
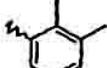
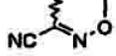
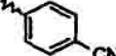
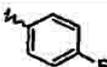
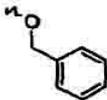
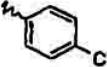
en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R₁ es isopropilo o sec-butilo; y en la que se usa el siguiente procedimiento para el análisis de HPLC:

Condiciones de gradiente de HPLC	
Disolvente A (%)	45,0 de H ₂ O (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético y 10% de CH ₃ CN)
Disolvente B (%)	55,0 de CH ₃ CN (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético)

ES 2 388 511 T3

Disolvente C (%)	CH ₃ OH			
Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Caudal (ml/min)
0,00	45	55	0	3,50
3,50	0	90	10	3,50
3,80	0	90	10	3,50
4,00	45	55	10	3,50
Columna:	YMC CombiScreen ODS-AQ			
Longitud de columna:	30 mm			
Diámetro interno de columna:	4,6 mm			
Temperatura:	40°C			

No.	R _a	CL-EM: t_{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1E.1		2,20	2,00
* 1E.2		2,70	2,32
* 1E.3		2,20	2,07
* 1E.4		2,20	1,98
* 1E.5		2,30	1,98
* 1E.6		2,40	2,03
* 1E.7		2,50	2,11
* 1E.8		2,60	2,23
* 1E.9		2,80	2,40
* 1E.10		1,70	1,30

No.	R _a	CL-EM: t_{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1E.11		2,10	2,04
* 1E.12		2,20	2,03
* 1E.13		2,30	2,03
* 1E.14		2,70	2,20
* 1E.15		2,60	2,20
* 1E.16		2,50	2,00
* 1E.17		1,70	1,70
* 1E.18		2,60	2,20
* 1E.19		2,40	2,19
* 1E.20		2,10	1,69
* 1E.21		2,40	1,94
* 1E.22		1,80	1,30
* 1E.23		1,60	1,40
* 1E.24		2,20	1,94
* 1E.25		2,40	2,07
* 1E.26		2,70	2,40
* 1E.27		1,60	1,60

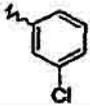
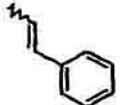
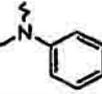
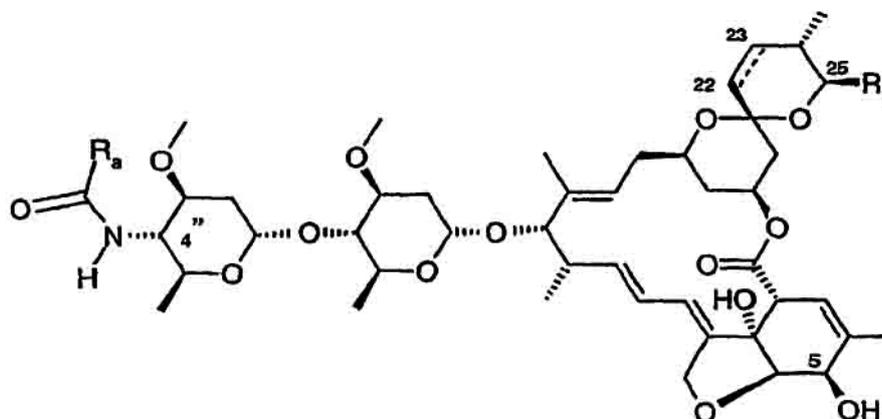
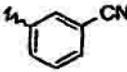
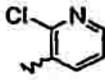
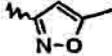
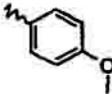
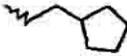
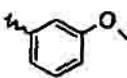
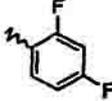
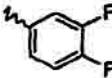
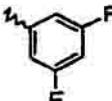
No.	R _a	CL-EM: t_{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1E.28		2,70	2,57
* 1E.29		2,40	1,94
* 1E.30		2,70	2,44
* 1E.31		2,70	2,19
* 1E.32		2,70	2,07
* 1E.33		2,40	2,03
* 1E.34		2,70	1,90
* 1E.35		1,4	1,4
* 1E.36		2,40	1,90
* 1E.37		2,50	2,03
* 1E.38		1,80	1,80
* 1E.39		2,70	2,19
* 1E.40		2,20	1,90

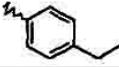
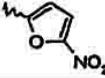
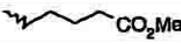
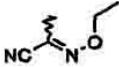
Tabla 1F: Compuestos de la fórmula

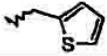
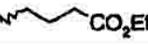
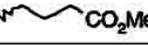
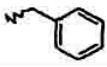
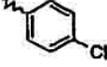
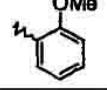
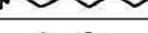
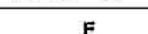
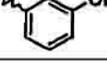
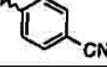
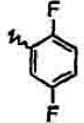


en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace y R_1 es isopropilo o *sec*-butilo; y en la que se usa el siguiente procedimiento para el análisis de HPLC:

Condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A (%)	40,0 de H ₂ O (que contiene 0,1% de HCO ₂ H)		
Disolvente B (%)	60,0 de CH ₃ CN (que contiene 0,1% de HCO ₂ H)		
Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Caudal (ml/min)
0,00	40	60	3,50
3,50	0	100	3,50
3,80	0	100	3,50
4,00	40	60	3,50
Columna:	YMC CombiScreen ODS-AQ		
Longitud de columna:	30 mm		
Diámetro interno de columna:	4,6 mm		
Temperatura:	40°C		

No.	R _a	CL-EM: t_{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1F.1		1,9	1,6
* 1F.2		2,1	1,9
* 1F.3		1,5	1,3
* 1F.4		1,8	1,5
* 1F.5		1,8	1,5
* 1F.6		1,4	1,2
* 1F.7		2,2	1,9
* 1F.8		1,9	1,7
* 1F.9		1,9	1,6
* 1F.10		1,6	1,4
* 1F.11		1,9	1,7
* 1F.12		2,0	1,8
* 1F.13		2,1	1,9

No.	R _a	CL-EM: t_{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1F.14		2,2	1,9
* 1F.15		1,7	1,5
* 1F.16		1,2	1,0
* 1F.17		1,8	1,5
* 1F.18		1,9	1,6
* 1F.19		1,9	1,7
* 1F.20		1,6	1,4
* 1F.21		1,9	1,7
* 1F.22		1,9	1,7
* 1F.23		1,5	1,2
* 1F.24		1,4	1,2
* 1F.25		1,5	1,3
* 1F.26		2,0	1,7
* 1F.27		1,9	1,7
* 1F.28		1,5	1,2
* 1F.29		2	1,7
* 1F.30		1,8	1,6
* 1F.31		1,9	1,7
* 1F.32		2,0	1,8
* 1F.33		2,0	1,7

No.	R _a	CL-EM: <i>t</i> _{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1F.34		1,7	
* 1F.35		1,5	1,3
* 1F.36		1,3	
* 1F.37		1,9	1,6
* 1F.38		1,7	1,5
* 1F.39		2,2	1,9
* 1F.40		1,5	1,3
* 1F.41		1,7	1,4
* 1F.42		2,1	1,8
* 1F.43		1,5	1,3
* 1F.44		1,9	1,7
* 1F.45		1,6	1,4
* 1F.46		2,4	2,1
* 1F.47		1,5	1,3
* 1F.48		1,9	1,7
* 1F.49		1,8	1,5
* 1F.50		1,3	1,1
* 1F.51		2,2	1,9
* 1F.52		2,7	2,4
* 1F.53		1,8	1,5
* 1F.54		2,0	1,7

No.	R _a	CL-EM: t _{RT}	
		B _{1a} (min)	B _{1b} (min)
* 1F.55		1,9	1,6
* 1F.56		2,1	1,8
* 1F.57		1,7	1,5
* 1F.58		1,7	1,5
* 1F.59		1,9	1,6
* 1F.60		1,7	1,5
* 1F.61		1,9	1,7
* 1F.62		2,0	1,8
* 1F.63		2,2	1,9
* 1F.64		2,0	1,7

[0110] Análogamente a los ejemplos de preparación anteriores, pueden prepararse también los compuestos enumerados en las tablas 2 a 71. En la tabla A, el símbolo

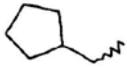
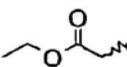
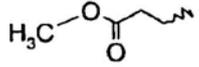
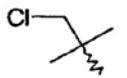
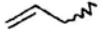
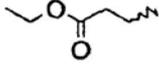
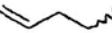
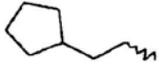
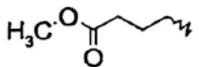
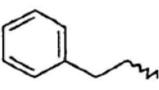
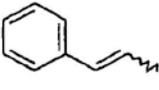
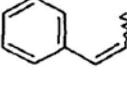
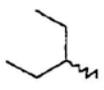
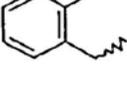
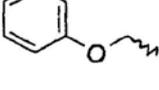
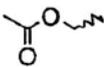
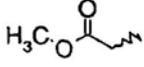
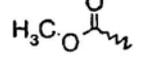
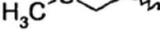
5

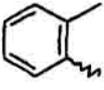
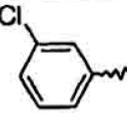
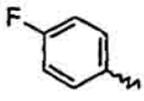
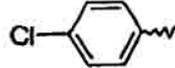
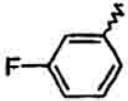
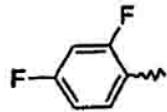
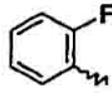
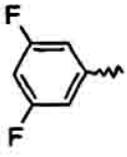
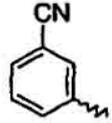
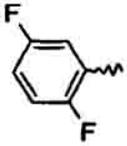
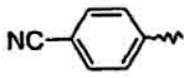
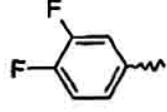
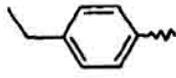
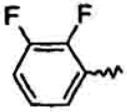
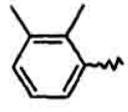
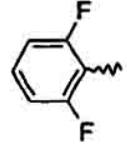
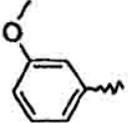
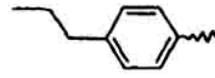
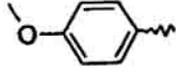
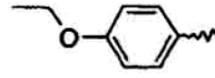
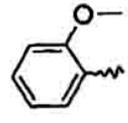
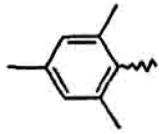
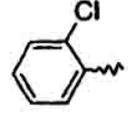


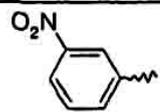
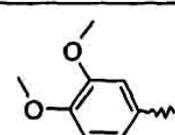
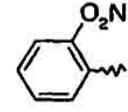
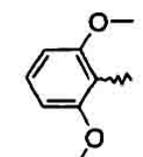
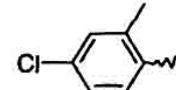
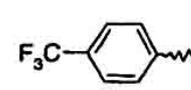
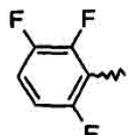
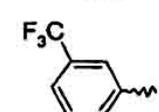
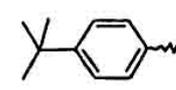
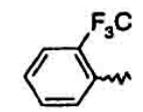
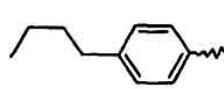
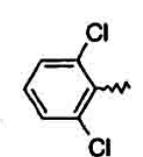
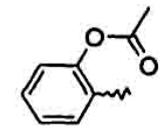
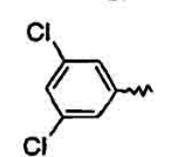
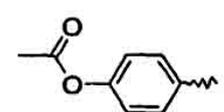
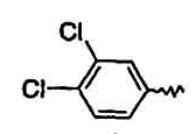
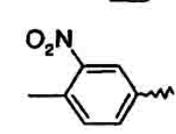
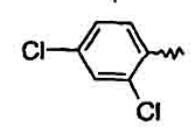
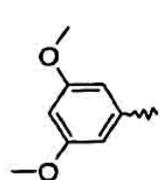
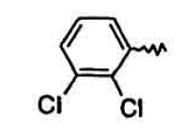
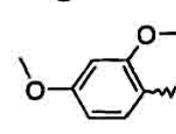
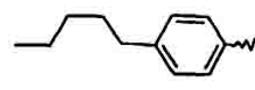
indica el enlace mediante el que está unido el radical en cuestión con Z.

10 Tabla A: Compuestos de fórmula general (I) en la que R₁, R₃, X y Z son como se definen en la fórmula (I) y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace

No.	R ₂	No.	R ₂
A.1	H	A.6	Etilo
A.2	Fenilo	A.7	
A.3	CH ₃ -O-CH ₂ -	A.8	
A.4	Metilo		
A.5			

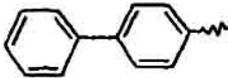
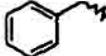
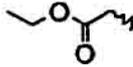
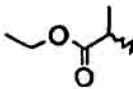
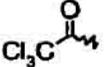
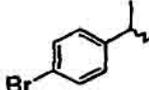
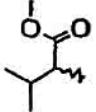
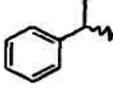
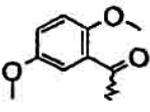
No.	R ₂	No.	R ₂
A.9	Ciclopropilo	A.33	
A.10	Isopropilo	A.34	n-heptilo
A.11	n-propilo	A.35	
A.12	n-butilo	A.36	
A.13		A.37	
A.14	Ciclobutilo	A.38	
A.15		A.39	
A.16	Isopropilo	A.40	
A.17		A.41	
A.18		A.42	
A.19	Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	A.43	
A.20	Ciclopentilo	A.44	
A.21		A.45	
A.22		A.46	
A.23		A.47	
A.24	n-hexilo	A.48	
A.25	terc-butilo	A.49	
A.26		A.50	
A.27			
A.28			
A.29			
A.30	Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		
A.31	2-Cl-etilo		
A.32	Ciclohexilo		

No.	R ₂	No.	R ₂
A.82		A.94	
A.83		A.95	
A.84		A.96	
A.85		A.97	
A.86		A.98	
A.87		A.99	
A.88		A.100	
A.89		A.101	
A.90		A.102	
A.91		A.103	
A.92		A.104	
A.93			

No.	R ₂	No.	R ₂
A.105		A.116	
A.106		A.117	
A.107		A.118	
A.108		A.119	
A.109		A.120	
A.110		A.121	
A.111		A.122	
A.112		A.123	
A.113		A.124	
A.114		A.125	
A.115		A.126	

No.	R ₂	No.	R ₂
A.127		A.138	
A.128		A.139	
A.129		A.140	
A.130		A.141	
A.131		A.142	
A.132		A.143	
A.133		A.144	
A.134		A.145	
A.135		A.146	
A.136		A.147	
A.137		A.148	

No.	R ₂	No.	R ₂
A.149		A.160	
A.150		A.161	
A.151		A.162	
A.152		A.163	
A.153		A.164	
A.154		A.165	
A.155		A.166	
A.156		A.167	
A.157		A.168	
A.158		A.169	
A.159		A.170	
		A.171	

No.	R ₂	No.	R ₂
A.172		A.178	
A.173		A.179	$(C_2H_5O)_3Si-CH_2-CH_2-CH_2-$
A.174		A.180	CCl_3-
A.175		A.181	
A.176		A.182	
A.177		A.183	

[0111] *Tabla 2: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0112] *Tabla 3: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0113] *Tabla 4: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0114] *Tabla 5: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es *n*-propilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0115] Tabla 6: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0116] Tabla 7: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0117] *Tabla 8: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0118] *Tabla 9: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0119] Tabla 10: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0120] Tabla 11: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S),

X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

5 **[0121]** *Tabla 12: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

10 **[0122]** *Tabla 13: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O), X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

15 **[0123]** Tabla 14: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0124] Tabla 15: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

20 **[0125]** Tabla 16: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

25 **[0126]** Tabla 17: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

30 **[0127]** Tabla 18: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0128] Tabla 19: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

35 **[0129]** Tabla 20: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

40 **[0130]** *Tabla 21: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

45 **[0131]** *Tabla 22: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

50 **[0132]** *Tabla 23: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0133] *Tabla 24: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

55 **[0134]** *Tabla 25: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

60 **[0135]** *Tabla 26: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0136] *Tabla 27: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

- [0137]** *Tabla 28: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es un enlace y R₃ es n-propilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 5 **[0138]** Tabla 29: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 10 **[0139]** Tabla 30: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 15 **[0140]** *Tabla 31: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 20 **[0141]** *Tabla 32: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 25 **[0142]** *Tabla 33: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 30 **[0143]** Tabla 34: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 35 **[0144]** *Tabla 35: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 40 **[0145]** *Tabla 36: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O), X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 45 **[0146]** Tabla 37: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 50 **[0147]** Tabla 38: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 55 **[0148]** Tabla 39: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 60 **[0149]** Tabla 40: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0150]** Tabla 41: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0151]** Tabla 42: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0152]** Tabla 43: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0153]** *Tabla 44: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0154]** *Tabla 45: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0155]** *Tabla 46: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

- [0156]** *Tabla 47: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es CH₃, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 5 **[0157]** *Tabla 48: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 10 **[0158]** *Tabla 49: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 15 **[0159]** *Tabla 50: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 20 **[0160]** *Tabla 51: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es un enlace y R₃ es n-propilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 25 **[0161]** Tabla 52: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 30 **[0162]** Tabla 53: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 35 **[0163]** *Tabla 54: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 40 **[0164]** *Tabla 55: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 45 **[0165]** Tabla 56: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 50 **[0166]** Tabla 57: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 55 **[0167]** *Tabla 58: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es O y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 60 **[0168]** *Tabla 59: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es O y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0169]** Tabla 60: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0170]** Tabla 61: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0171]** Tabla 62: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- [0172]** Tabla 63: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

- [0173]** Tabla 64: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es un enlace y R₃ es etilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 5 **[0174]** Tabla 65: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 10 **[0175]** Tabla 66: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es un NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 15 **[0176]** *Tabla 67: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 20 **[0177]** *Tabla 68: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es S, R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 25 **[0178]** *Tabla 69: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 30 **[0179]** *Tabla 70: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es NCH₃, R₃ es CH₃, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 35 **[0180]** Tabla 71: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es NCH₃ y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 40 **[0181]** Tabla 72: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 45 **[0182]** Tabla 73: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es S y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 50 **[0183]** Tabla 74: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S), X es S y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 55 **[0184]** Tabla 75: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 60 **[0185]** Tabla 76: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1) o isopropilo (B1b), Z es -S(=O)₂-, X es NCH₃ y R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 65 **[0186]** Tabla 77: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es NCH₃ y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 70 **[0187]** Tabla 78: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 75 **[0188]** Tabla 79: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es S y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 80 **[0189]** Tabla 80: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S), X es S y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.
- 85 **[0190]** Tabla 81: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0191] Tabla 82: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -S(=O)₂-, X es NCH₃ y R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

5 **[0192]** Tabla 83: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es NCH₃ y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

10 **[0193]** Tabla 84: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es NCH₃ y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0194] Tabla 85: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es S y R₃ es hidrógeno, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

15 **[0195]** Tabla 86: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es S y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

[0196] Tabla 87: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es NH y R₃ es metilo, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

20 **[0197]** Tabla 88: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -S(=O)₂-, X es NCH₃ y R₃ es H, y el sustituyente R₂ para un compuesto corresponde a una cualquiera de las líneas A.1 a A.183 de la Tabla A.

25 **[0198]** Tabla 89: Compuestos de las tablas 2 a 88, en los que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo.

[0199] Tabla B: Compuestos de fórmula general (I), en la que R₁, R₃ y Z son como se definen en la fórmula (I) y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace.

Nº.	R ₂	R ₄
B.1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
B.2	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
B.3	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
B.4	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
B.5	-CH ₂ CH(CH ₃)OCH(CH ₃)CH ₂ -	
B.6	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ -	
B.7	-CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	
B.8	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	

30 **[0200]** *Tabla 90: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.

35 **[0201]** *Tabla 91: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.

40 **[0202]** *Tabla 92: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.

45 **[0203]** Tabla 93: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.

50 **[0204]** Tabla 94: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es *sec*-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es SO₂, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.

- [0205] Tabla 95: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b), Z es SO₂, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 5 [0206] *Tabla 96: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0207] *Tabla 97: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 10 [0208] *Tabla 98: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0209] Tabla 99: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 15 [0210] Tabla 100: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es SO₂, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0211] Tabla 101: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es ciclohexilo, Z es SO₂, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 20 [0212] *Tabla 102: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 25 [0213] *Tabla 103: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=O)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0214] Tabla 104: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 30 [0215] Tabla 105: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es -C(=S)-, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0216] Tabla 106: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es SO₂, X es N, R₃ es H, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- 35 [0217] Tabla 107: Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es 1-metilbutilo, Z es SO₂, X es N, R₃ es CH₃, y los sustituyentes R₂ y R₄ para un compuesto corresponden a una cualquiera de las líneas B.1 a B.8 de la Tabla B.
- [0218] Tabla 108: Compuestos de las tablas 72 a 89, en los que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo.
- 40

Ejemplos de formulación para uso en la protección de cosechas (%= porcentaje en peso)

45 [0219]

Ejemplo F1: Concentrados emulsionables	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	40%	50%
Dodecibencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%
Polietilenglicoléter de aceite de ricino (36 mol de OE)	5%	-	-
Tributilfenolpolietilenglicoléter (30 mol de OE)	-	12%	4%
Ciclohexanona	-	15%	20%
Mezcla de xilenos	65%	25%	20%

[0220] Mezclar el ingrediente y los aditivos finamente molidos da un concentrado emulsionable que proporciona emulsiones de la concentración deseada tras dilución con agua.

Ejemplo F2: Disoluciones	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	80%	10%	5%	95%
Etilenglicolmonometiléter	-	20%	-	-
Polietilenglicol (p. mol. 400)	-	-	70%	-
N-metil-2-pirrolidona	20%	-	-	-
Aceite de coco epoxidado	-	-	-	1%
Bencina (intervalo de ebullición: 160-1900)	-	-	94%	-

50

[0221] Mezclar el ingrediente y los aditivos finamente molidos da una disolución adecuada para uso en forma de microgotas.

Ejemplo F3: Gránulos	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	5%	10%	8%	21%
Caolín	94%	-	79%	54%
Ácido silícico finamente dispersado	1%	-	13%	7%
Atapulgita	-	90%	-	18%

5 **[0222]** Se disuelve el ingrediente activo en diclorometano, se pulveriza la disolución sobre la mezcla portadora y se evapora el disolvente a vacío.

Ejemplo F4: Polvos humectables	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	50%	75%
Lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
Laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
Diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6%	10%
Octilfenolpolietilenglicoléter (7-8 mol de OE)	-	2%	-
Ácido silícico altamente dispersado	5%	10%	10%
Caolín	62%	27%	-

10 **[0223]** Se mezclan el ingrediente activo y los aditivos entre sí y se muele la mezcla en un molino adecuado, proporcionando polvos humectables que pueden diluirse con agua formando suspensiones de la concentración deseada.

Ejemplo F5: Concentrado emulsionable	
Ingrediente activo	10%
Octilfenolpolietilenglicoléter (4-5 mol de OE)	3%
Dodecibencenosulfonato de calcio	3%
Polietilenglicoléter de aceite de ricino (36 mol de OE)	4%
Ciclohexanona	30%
Mezcla de xilenos	50%

15 **[0224]** Mezclar ingrediente activo y aditivos finamente molidos da un concentrado emulsionable que proporciona emulsiones de la concentración deseada tras dilución con agua.

Ejemplo F6: Gránulos extruidos	
Ingrediente activo	10%
Lignosulfonato de sodio	2%
Carboximetilcelulosa	1%
Caolín	87%

20 **[0225]** Se mezclan conjuntamente ingrediente activo y aditivos, se muele la mezcla, se humedece con agua, se extruye y se granula y se secan los gránulos con una corriente de aire.

Ejemplo F7: Gránulos recubiertos	
Ingrediente activo	3%
Polietilenglicol (p mol 200)	3%
Caolín	94%

[0226] La aplicación uniforme del ingrediente finamente molido al caolín humedecido con polietilenglicol en un mezclador proporciona gránulos recubiertos no pulverulentos.

Ejemplo F8: Concentrado en suspensión	
Ingrediente activo	40%
Etilenglicol	10%
Nonilfenolpolietilenglicoléter (15 mol de OE)	6%
Lignosulfonato de sodio	10%
Carboximetilcelulosa	1%
Disolución acuosa de formaldehído (al 37%)	0,2%
Emulsión acuosa de aceite de silicona (al 75%)	0,8%
Agua	32%

25 **[0227]** Mezclar ingrediente activo y aditivos finamente molidos da un concentrado en suspensión que

proporciona suspensiones de la concentración deseada tras dilución con agua.

Ejemplos biológicos:

5 **Ejemplo B1: Acción contra *Spodoptera littoralis***

10 [0228] Se pulverizan plantas jóvenes de soja con una mezcla de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo y, después de secar el recubrimiento de pulverización, se colonizan las plantas con 10 orugas de *Spodoptera littoralis* en la primera etapa y se disponen entonces en un recipiente de plástico. 3 días después, se determinan la reducción porcentual de la población y la reducción porcentual del daño por alimentación (% de actividad) comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas con los de las plantas no tratadas.

15 [0229] Los compuestos de las tablas exhiben una buena actividad en este ensayo. En particular, los compuestos 1.002, 1.004 y 1.005 son más un 90% eficaces en este ensayo.

Ejemplo B2: Acción contra *Spodoptera littoralis*, sistémica:

20 [0230] Se disponen plantones de maíz en una disolución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo. 6 días después, se cortan las hojas, se disponen en papel de filtro húmedo en una placa Petri y se infestan con 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* en la etapa L1. 4 días después, se determina la reducción porcentual de la población (% de actividad) comparando el número de orugas muertas en las plantas tratadas con el de las plantas no tratadas.

25 [0231] Los compuestos de las tablas exhiben una buena actividad en este ensayo. En particular, los compuestos 1.001 a 1.008 son más de un 90% eficaces en este ensayo.

Ejemplo B3: Acción contra *Heliothis virescens*

30 [0232] Se disponen 30-35 huevos de *Heliothis virescens*, de 0 a 24 horas de edad, en papel de filtro en una placa Petri sobre una capa de nutriente artificial, se pipetea entonces 0,8 ml de la disolución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo sobre los papeles de filtro. Se realiza la evaluación 6 días después. Se determina la reducción porcentual (% de actividad) comparando el número de huevos y larvas muertos en las plantas tratadas con el de las plantas no tratadas.

35 [0233] Los compuestos de las tablas exhiben una buena actividad en este ensayo. En particular, los compuestos 1.002, 1.004 y 1.005 son más de un 90% eficaces en este ensayo.

Ejemplo B4: Acción contra orugas de *Plutella xylostella*

40 [0234] Se pulverizan plantas jóvenes de repollo con una mezcla de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo. Después de secar el recubrimiento por pulverización, se colonizan las plantas de repollo con 10 orugas de *Plutella xylostella* en la primera etapa y se disponen en un envase plástico. Se realiza la evaluación 3 días después. Se determina el porcentaje de reducción de la población y el porcentaje de reducción del daño por alimentación (% de actividad) comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas con el de las plantas no tratadas.

50 [0235] Los compuestos de la tabla 1 exhiben una buena actividad contra *Plutella xylostella* en este ensayo. En particular, los compuestos 1.002, 1.004 y 1.005 son más de un 90% eficaces en este ensayo.

Ejemplo B5: Acción contra *Diabrotica balteata*

55 [0236] Se pulverizan plantones de maíz con una mezcla de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo y, después de secar el recubrimiento por pulverización, se colonizan los plantones de maíz con 10 larvas de *Diabrotica balteata* en la segunda etapa y se disponen entonces en un envase de plástico. Se determina 6 días después la reducción porcentual de población (% de actividad) comparando el número de larvas muertas en las plantas tratadas con el de plantas no tratadas.

60 [0237] Los compuestos de las tablas exhiben una buena actividad en este ensayo. En particular, los compuestos 1.002, 1.004 y 1.005 son más de un 90% eficaces en este ensayo.

Ejemplo B6: Acción contra *Tetranychus urticae*

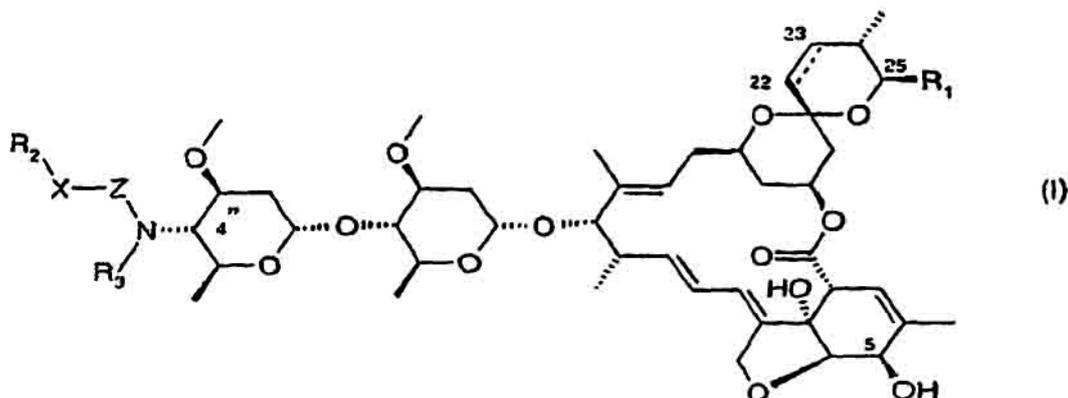
[0238] Se colonizan plantas de judía jóvenes con una población mixta de *Tetranychus urticae* y se pulverizan

un día después con una mezcla de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto de ensayo. Se incuban las plantas durante 6 días a 25°C y se evalúan posteriormente. Se determina la reducción porcentual de población (% de actividad) comparando el número de huevos, larvas y adultos muertos en las plantas tratadas con las plantas no tratadas.

- 5 **[0239]** Los compuestos de las tablas exhiben una buena actividad en este ensayo. En particular, los compuestos 1.002, 1.004 y 1.005 son más de un 90% eficaces en este ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

que tiene la configuración S en la posición 4'' y en la que

el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo o doble;

10

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ o alqueno C₂-C₁₂;

15

R₂ es H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -C(=O)-R⁵, arilo o heteroarilo; en los que los sustituyentes alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o de mono- a pentasustituidos;

20

R₃ es H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ o alquino C₂-C₁₂; en los que los sustituyentes alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂ y alquino C₂-C₁₂ pueden estar no sustituidos o de mono- a pentasustituidos;

25

X es un enlace, O, NR₄ o S;

Z es C=S o SO₂;

30

R₄ es H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, bencilo o -C(=O)-R₅; o

35

R₂ y R₄ son conjuntamente un puente alqueno o alqueno de 3 a 7 miembros, en los que los puentes alqueno o alqueno están no sustituidos o de mono- a trisustituidos; y en los que uno de los grupos metileno del puente alqueno o alqueno de 3 a 7 miembros puede reemplazarse por O, NH, S, S(=O) o SO₂; y en los que los sustituyentes de los radicales alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alqueno, alqueno, arilo y heteroarilo mencionados como se definen en R₂, R₃ y R₄ se seleccionan del grupo constituido por OH, =O, halógeno, haloalquilo C₁-C₂, CN, NO₂, -N₃, cicloalquilo C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos metilo; norbornileno; cicloalqueno C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido con uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquil C₁-C₁₂-tio, cicloalquil C₃-C₈-tio, haloalquil C₁-C₁₂-tio, alquil C₁-C₁₂-sulfinilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, haloalquil C₁-C₁₂-sulfinilo, halocicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, alquil C₁-C₁₂-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, haloalquil C₁-C₁₂-sulfonilo, halocicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆, =NO-alquilo C₁-C₆, -P(=O)(O-alquilo C₁-C₆)₂; arilo, heterociclilo, ariloxilo, heterociclioxilo; y arilo, heterociclilo, ariloxilo y heterociclioxilo que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están de mono- a pentasustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo constituido por OH, =O, halógeno, CN, NO₂, -N₃, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquil C₁-C₁₂-tio, haloalquil C₁-C₁₂-tio, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilaminoalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenoxilo y fenilalquilo C₁-C₆; fenoxilo que está no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de halógeno, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo; fenilalcoxi C₁-C₆ que está no sustituido o sustituido en el anillo aromático con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre sí de halógeno, metoxilo, trifluorometilo y trifluorometoxilo; fenilalqueno C₂-C₆, fenilalquino C₂-C₆, metilendioxi, -C(=O)R₅, -O-C(=O)R₆, -NH-C(=O)R₆, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquil C₁-C₆-sulfinilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, halocicloalquil C₃-C₈-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo y halocicloalquil C₃-C₈-sulfonilo;

45

- 5 R₅ es H, OH, SH, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, haloalcoxilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₁₂-tio, alquenil C₂-C₈-oxilo, alquinil C₂-C₈-oxilo; fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH-fenilo, -N(alquil C₁-C₆)fenilo, NH-alquil C₁-C₆-C(=O)-R₇, -N(alquil C₁-C₆)-alquil C₁-C₆-C(=O)-R₇; o fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH-fenilo o -N(alquil C₁-C₆)-fenilo, cada uno de los cuales está sustituido en el anillo aromático con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre sí de halógeno, alcoxilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;
- 10 R₆ es H, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, bencilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -NH-fenilo o -N(alquil C₁-C₁₂)fenilo; y
- R₇ es H, OH, alquilo C₁-C₁₂, alcoxilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆, alquenil C₂-C₈-oxilo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -NH-fenilo o -N(alquilo C₁-C₁₂)fenilo;
- 15 o, cuando sea aplicable, un isómero E/Z, una mezcla de isómeros E/Z y/o un tautómero, en cada caso en forma libre o en forma de sal o un tautómero.
2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I) en la que R₂ es alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆.
- 20 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en la que R₁ es isopropilo o *sec*-butilo o una mezcla de los mismos.
4. Una composición plaguicida que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1, y al menos un coadyuvante.
- 25 5. Una composición según la reivindicación 4 para uso en el control de plagas.
6. Un procedimiento no terapéutico de control de plagas que comprende aplicar una composición según la reivindicación 4 a las plagas o al emplazamiento de las mismas.
- 30 7. Un procedimiento según la reivindicación 6 para la protección de material de propagación de plantas, que comprende tratar el material de propagación o el emplazamiento de siembra del material de propagación.
8. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el control de plagas.