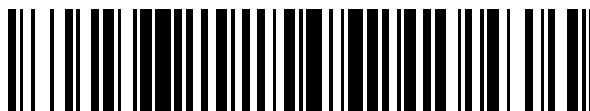


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 833**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2007 E 07723361 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 2021344**

54 Título: **Compuestos de enamino(tio)carbonilo bicíclicos**

30 Prioridad:

**31.03.2006 DE 102006015456**

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

**27.08.2013**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50  
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**JESCHKE, PETER;  
VELTEN, ROBERT;  
SCHENKE, THOMAS;  
BECK, MICHAEL EDMUND;  
MALSAM, OLGA;  
RECKMANN, UDO;  
NAUEN, RALF;  
GÖRGENS, ULRICH;  
PITTA, LEONARDO;  
ARNOLD, CHRISTIAN y  
SANWALD, ERICH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 420 833 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

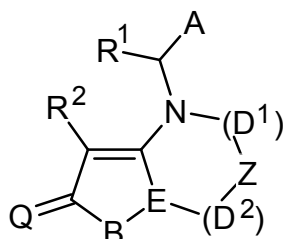
Compuestos de enamino(tio)carbonilo bicíclicos

- 5 Se describen compuestos de enamino(tio)carbonilo bicíclicos nuevos, procedimientos para su preparación y su uso para la lucha contra los parásitos animales, sobre todo contra artrópodos, especialmente insectos.

Se conoce la síntesis de sistemas de enamino(tio)carbonilo bicíclicos especiales (véase por ejemplo 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Good, R. H. y col. J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1972), (19), 2441-2445; Jones, G., Phipps, J. R. J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1975), (20), 458-461; 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Good, R. H. y col. Tetrahedron Lett. (1972), 7, 609-612; 3-acetil-5,6,7,7a-tetrahidro-6,6-dimetil-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Brown, R. F. C. y col. Australian J. Chem. (1967), 20, 2485-97; 6,6a-dihidro-4-[2-(fenil o hetaril)etil]-2H-furo[3,2-b]pirrol-2,5(4H)-diona: Lee, Y. S. y col., Synt. Commun. (1997), 27, 2799-2812).

Hasta el momento no se han dado a conocer compuestos de enamino(tio)carbonilo bicíclicos y su uso como agentes para la lucha contra parásitos animales, sobre todo contra artrópodos, especialmente insectos.

Se han hallado compuestos de fórmula (I),



(I)

en la que

- 25 A representa un resto arilo o heterociclilo dado el caso sustituido o representa un resto hetarilo de la serie de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, que dado el caso están sustituidos con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro), o alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (que dado el caso está sustituido con flúor y/o cloro),

B representa en cada caso oxígeno, azufre, nitrógeno dado el caso sustituido o metileno,

E representa CH, C-alquilo o nitrógeno,

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo junto con los átomos que los unen forman un anillo que contiene dado el caso uno o más heteroátomos y dado el caso sustituido de cinco, seis o siete miembros,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o alquilo,

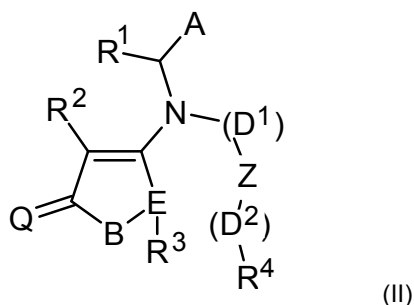
R<sup>2</sup> representa en cada caso hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, nitro, ciano, formilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, halógeno,

Q representa oxígeno o azufre.

Además se ha hallado que los compuestos de enamino(tio)carbonilo bicíclicos sustituidos nuevos de fórmula (I) se obtienen

a) según el procedimiento de preparación 1

- 50 ciclando intramolecularmente compuestos de fórmula general (II)



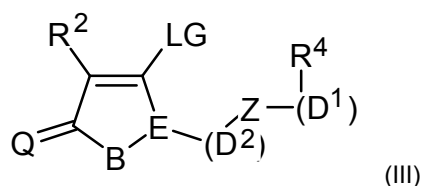
en la que

- 5 Z representa preferentemente metileno dado el caso sustituido,  
 R<sup>3</sup> representa preferentemente hidrógeno o halógeno generado *in situ*, por ejemplo bromo,  
 10 R<sup>4</sup> representa preferentemente un grupo saliente (*Leaving Group*) adecuado, por ejemplo halógeno, o hidrógeno, y  
 A, B, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, Q tienen el significado anteriormente mencionado,

en presencia de un coadyuvante de reacción básico adecuado y dado el caso en presencia de un diluyente adecuado, o

b) según el procedimiento de preparación 2

20 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (III)

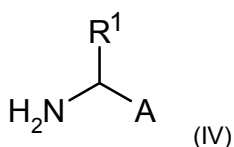


en la que

- 25 Z representa preferentemente metileno dado el caso sustituido,  
 LG representa un grupo saliente adecuado (*Leaving Group*), como un resto amino secundario, hidroxilo, alcoxi o alquiltio,  
 30 B, E, R<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, Q tienen el significado anteriormente mencionado,  
 R<sup>4</sup> representa un grupo saliente (*Leaving Group*) adecuado, por ejemplo halógeno,

en una primera etapa de reacción con compuestos de fórmula general (IV)

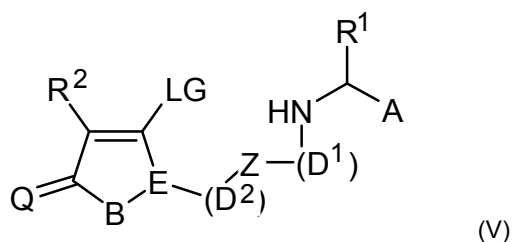
35



en la que

- 40 A y R<sup>1</sup> tienen el significado anteriormente mencionado,

en presencia de un coadyuvante de reacción básico adecuado y dado el caso en presencia de un diluyente adecuado para dar compuestos de fórmula general (V),

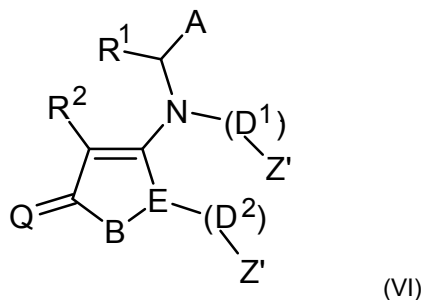


en la que

- 5 Z representa preferentemente metileno dado el caso sustituido,  
 LG representa un grupo saliente (*Leaving Group*) adecuado, por ejemplo un resto amino secundario, hidroxilo, alcoxilo, o alquiltio,,

- 10 A, B, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, Q tienen el significado anteriormente mencionado, y  
 estos se ciclan después intramolecularmente en presencia de un coadyuvante de reacción ácido adecuado y dado el caso en presencia de un diluyente adecuado en una segunda etapa de reacción, o

- 15 c) según el procedimiento de preparación 3  
 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VI)

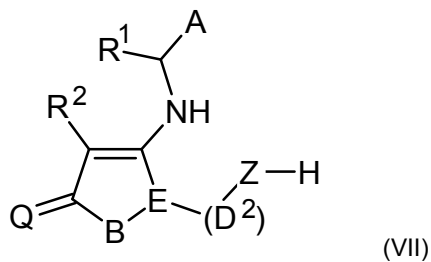


20 en la que

Z' representa preferentemente un enlace carbono-carbono insaturado,

- 25 A, B, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, Q tienen el significado anteriormente mencionado,  
 en presencia de un catalizador adecuado y dado el caso en presencia de un diluyente adecuado, o

- 30 d) según el procedimiento de preparación 4  
 haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VII)



35 en la que

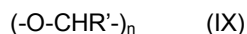
Z representa preferentemente un heteroátomo de la serie de oxígeno, azufre, nitrógeno,

A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D<sup>2</sup>, Q tienen el significado anteriormente mencionado,

con compuestos de fórmulas generales (VIII) o (IX)



5  
o



10 en las que

R' representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

n representa ≤ 3,

15

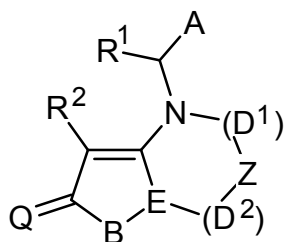
dado el caso en presencia de un coadyuvante de reacción ácido y dado el caso en presencia de un diluyente.

Finalmente se ha hallado que los compuestos de fórmula (I) nuevos presentan propiedades biológicas muy marcadas y que sobre todo son adecuados para la lucha contra parásitos animales, especialmente insectos, arácnidos y nematodos que aparecen en la agricultura, en los bosques, en la protección de productos almacenados y materiales, así como en el sector de la higiene.

20

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse dado el caso en función del tipo de los sustituyentes como isómeros geométricos y/u ópticamente activos o mezclas de isómeros correspondientes con una composición diferente. La invención se refiere tanto a los isómeros puros como a las mezclas de isómeros de compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos según la invención de la fórmula (I).

25



(I)

30 en la que

A representa un resto seleccionado del grupo constituido por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluormetil-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, y en la posición 3 con cloro, 1H-pirazol-5-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 3 con metilo, etilo, cloro o bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo,

35

40

B representa oxígeno o metileno,

E representa CH o C-alquilo,

45

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa una de las agrupaciones químicas siguientes: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -HC=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)- o -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-,

50

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro, y

Q representa oxígeno.

55

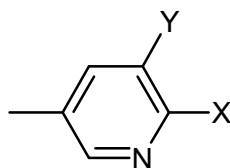
A continuación se explican los sustituyentes o intervalos preferentes de los restos indicados en las fórmulas

mencionadas anteriormente y que se mencionan más adelante.

- 5 A representa preferentemente tetrahidrofurilo o pirid-3-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 6 con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, pirimidin-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 2 con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 1H-pirazol-4-ilo, dado el caso sustituido en la posición 1 con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y en la posición 3 con halógeno, 1H-pirazol-5-ilo, dado el caso sustituido en la posición 3 con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, isoxazol-5-ilo, dado el caso sustituido en la posición 3 con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, dado el caso sustituido en la posición 3 con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3-tiazolil-5-ilo, dado el caso sustituido en la posición 2 con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Además

- 15 A representa preferentemente un resto



en el que

- 20 X significa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- Y significa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, azido y ciano, especialmente
- 25 A representa un resto de la serie 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo.
- 30 B representa preferentemente oxígeno o metileno.
- 35 D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa preferentemente un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> saturado o insaturado dado el caso sustituido con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el que dado el caso un átomo de carbono puede estar reemplazado por un heteroátomo de la serie de oxígeno, azufre o nitrógeno.
- R<sup>1</sup> representa preferentemente hidrógeno.
- 40 R<sup>2</sup> representa preferentemente hidrógeno, alquilo o halógeno (representando halógeno especialmente flúor o cloro).
- Q representa preferentemente oxígeno,
- 45 A representa de manera especialmente preferente un resto de la serie 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, y en la posición 3 con cloro, 1H-pirazol-5-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 3 con metilo, etilo, cloro o bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo.
- 50 A representa además de manera especialmente preferente un resto de la serie 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo.
- 55 B representa de manera especialmente preferente oxígeno o metileno.
- D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa de manera especialmente preferente un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> saturado o insaturado dado el caso sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en el que un átomo de carbono puede estar

reemplazado por un heteroátomo de la serie de oxígeno, azufre o nitrógeno, especialmente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -HC=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-o -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-.

5

R<sup>1</sup> representa de manera especialmente preferente hidrógeno.

R<sup>2</sup> representa de manera especialmente preferente en cada caso hidrógeno, flúor o cloro.

10

Q representa de manera especialmente preferente oxígeno.

A representa de manera muy especialmente preferente un resto de la serie 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo.

15

B representa de manera muy especialmente preferente oxígeno.

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa de manera muy especialmente preferente -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

20

R<sup>1</sup> representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno.

25

R<sup>2</sup> representa de manera muy especialmente preferente hidrógeno.

Q representa de manera muy especialmente preferente oxígeno.

En un grupo destacado de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

30

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -HC=CH-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

35

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-.

40

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=.

45

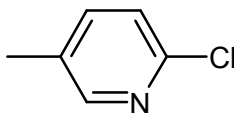
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-.

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representan -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-.

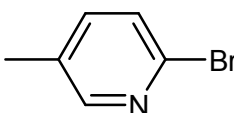
50

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 6-cloro-piridin-3-ilo,

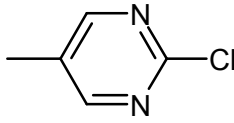


55

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 6-bromo-piridin-3-ilo,

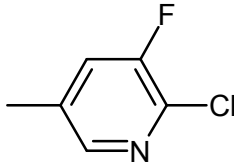


En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,



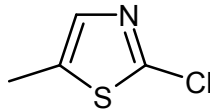
5

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,



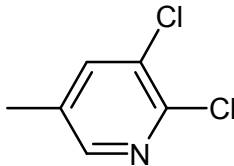
10

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo,

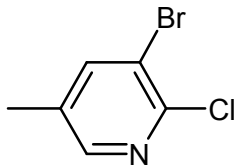


15

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo

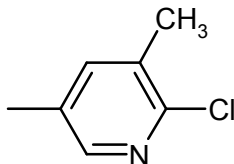


En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo



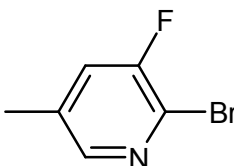
20

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-metilo-6-cloro-pirid-3-ilo



25

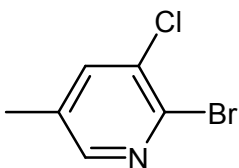
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



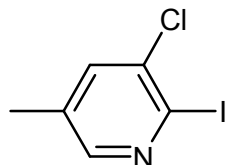
30

En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo

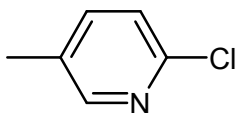




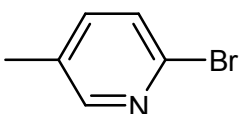
5 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) A representa 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo



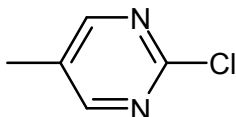
10 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 6-cloro-pirid-3-ilo,



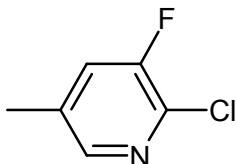
15 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 6-bromo-pirid-3-ilo,



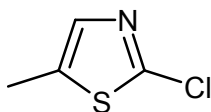
20 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,



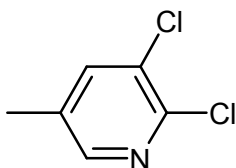
25 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,



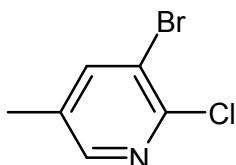
30 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo,



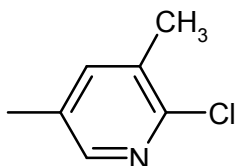
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo



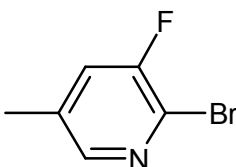
- 5 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo



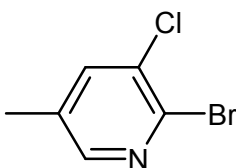
- 10 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-metilo-6-cloro-pirid-3-ilo



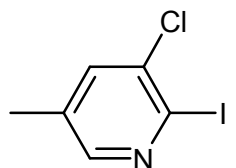
- 15 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



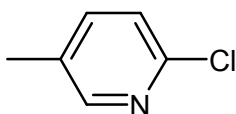
- 20 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo



- 25 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo

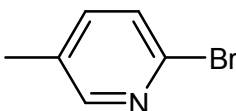


- 30 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I)  $R^1$  y  $R^2$  representan hidrógeno,  $D^1$ -Z- $D^2$  representa  $(CH_2)_3$ , E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 6-cloro-pirid-3-ilo,



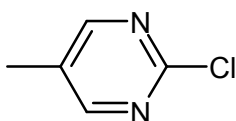
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 6-bromo-pirid-3-ilo,

5



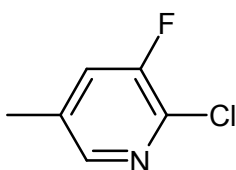
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,

10



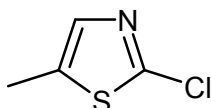
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,

15



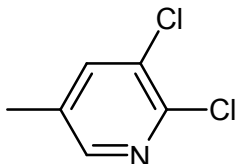
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo,

20



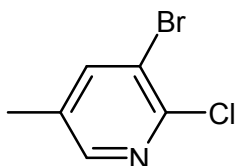
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo

25

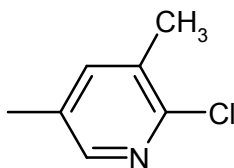


En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo

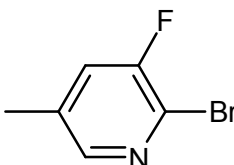
30



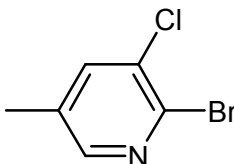
En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo



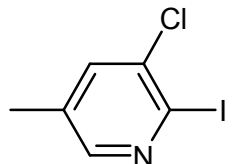
- 5 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



- 10 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo



- 15 En un grupo destacado adicional de compuestos de fórmula (I) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno, D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, E representa carbono, B y Q representan oxígeno, A representa 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo



- 20 Las definiciones o explicaciones de restos descritas anteriormente en general o descritas en intervalos preferentes son válidas para los productos finales y para los productos de partida y productos intermedios de manera correspondiente. Por tanto, estas definiciones de restos también pueden combinarse discrecionalmente entre sí entre los intervalos preferentes respectivos.

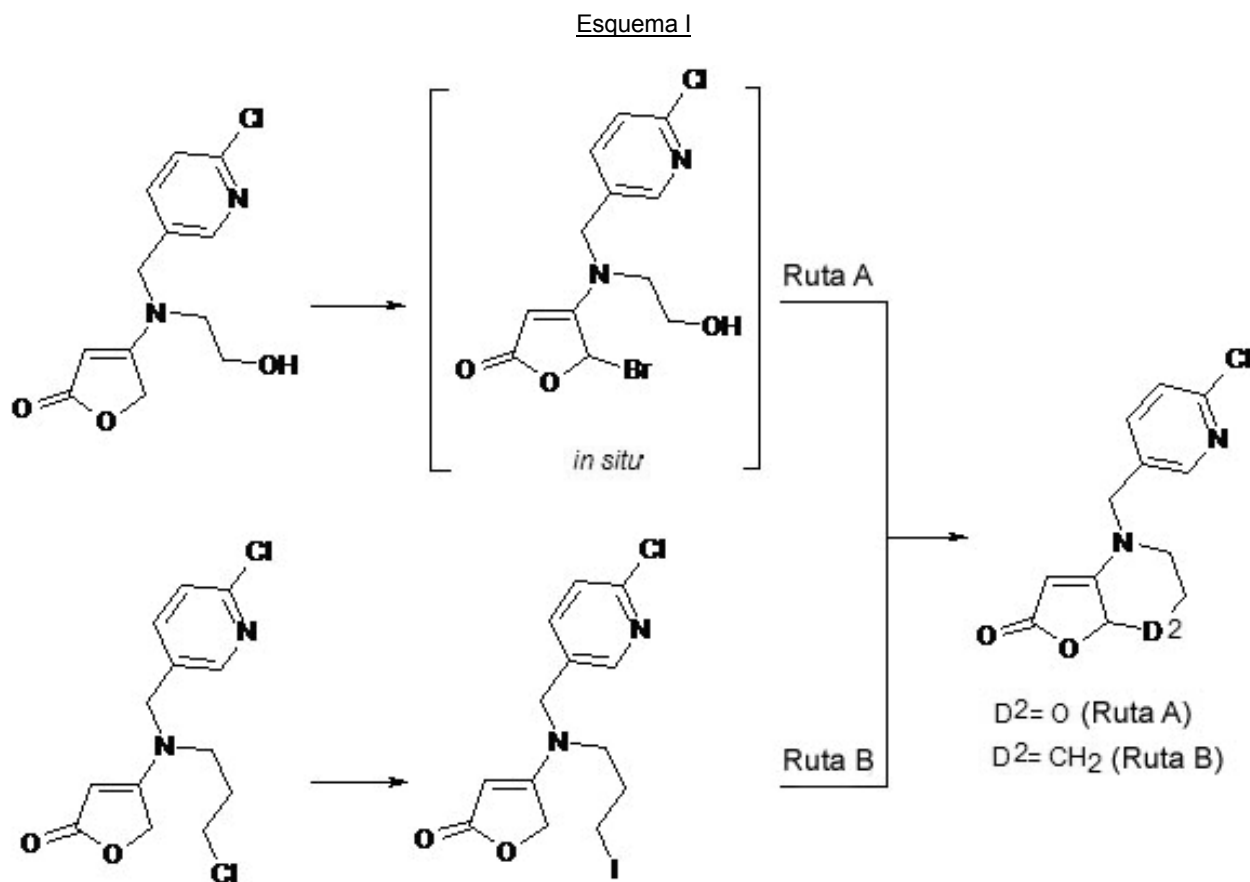
- 25 Son preferentes compuestos de fórmula (I) en los que se presenta una combinación de los significados anteriormente descritos como preferentes.

Son especialmente preferentes compuestos de fórmula (I) en los que se presenta una combinación de los significados anteriormente descritos como especialmente preferentes.

- 30 Son muy especialmente preferentes compuestos de fórmula (I) en los que se presenta una combinación de los significados anteriormente descritos como muy especialmente preferentes.

- 35 Si se usa en el procedimiento 1 según la invención para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) nuevos como compuestos de fórmula (II) por ejemplo 2-[[6-cloropiridin-3-il]metil]amino}etanol (ruta A) o 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](3-yodopropil)amino]-furan-2(5H)-ona (ruta B), entonces puede representarse el procedimiento de preparación 1 mediante el siguiente esquema I de reacción:

40

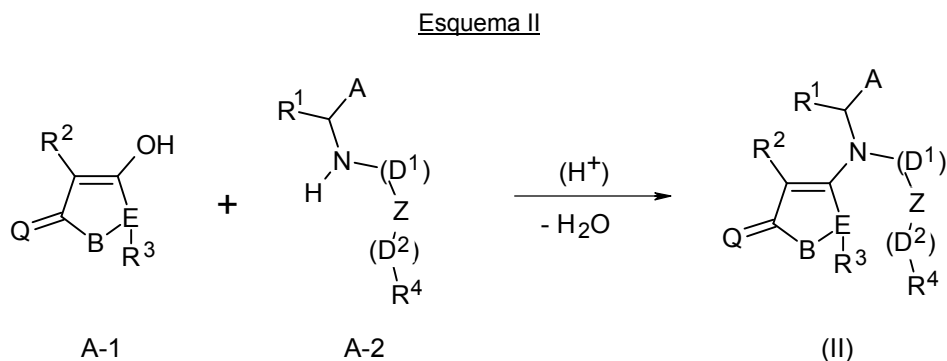


5 A: n-BuLi, n-hexano/tetrahidrofurano, -78 °C, bromo; B: LDA, tetrahidrofurano, -78 °C

Los compuestos necesarios como sustancias de partida para la preparación del procedimiento 1 según la invención se definen en general mediante la fórmula (II).

10 En esta fórmula (II) A, B, E, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, Q representan preferentemente aquellos restos que en relación con la descripción de las sustancias según la invención de fórmula general (I) ya se mencionan como sustituyentes preferentes.

15 Los compuestos de fórmula general (II) pueden obtenerse según los procedimientos conocidos por la literatura (por ejemplo, el documento EP 0539588 A1) según el esquema II de reacción.



20 Compuestos de partida adecuados (A-1) para la síntesis de los compuestos de fórmula general (II) son ácidos tetrónicos (B, Q = oxígeno, E-R<sup>3</sup> = CH-R<sup>3</sup> (Said, A. Speciality Chemicals Magazine (1984), 4(4), 7-8; Rao, Y. S. Chem. Rev. (1976), 76, 625-694; Tejedor, D.; García-Tellado, F. Org. Preparations and Procedures International (2004), 36, 35-59; Reviews); B representa azufre y Q oxígeno: ácidos tiotetrónicos (Tomas, E. J. Special Publication - Royal Society of Chemistry (1988), 65 (Top. Med. Chem.), 284-307, Review), B representa metileno y Q oxígeno:

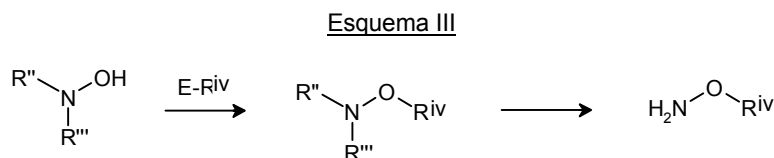
25

ciclopentano-1,3-diona (Schick, Hans; Eichhorn, Inge. *Synthesis* (1989), (7), 477-492, Review).

5 Compuestos de partida (A-2) adecuados adicionales para la síntesis de los compuestos de fórmula general (II) son aminas secundarias ( $D^1$  = carbono dado el caso sustituido), hidroxilaminas N,O-disustituidas ( $D^1$  = oxígeno) o hidrazinas N,N'-disustituidas ( $D^1$  = nitrógeno dado el caso sustituido). Estos compuestos de partida pueden obtenerse según los procedimientos conocidos por la literatura (véase por ejemplo S. Patai „The Chemistry of Amino Group“, Interscience Publishers, Nueva York, 1968).

10 Los compuestos de aminoxilo, que actúan como componentes de partida para los compuestos (A-2;  $D^1$  = oxígeno), son en parte comercialmente obtenibles y pueden obtenerse según los procedimientos conocidos. Una ruta general para la preparación de compuestos de aminoxilo se basa por ejemplo en hacer reaccionar un derivado de hidroxilamina, que presenta en el nitrógeno un grupo protector (GP) (por ejemplo  $R''$  y  $R'''$  juntos: grupo ftaloilo, isopropilideno,  $\alpha$ -hidroxi-bencilideno), con un compuesto  $R^{IV}$ -LG (O-alkilación;  $R^{IV}$  representa dado el caso alquilo sustituido) en un diluyente y posteriormente producir una separación del grupo protector correspondiente. En el compuesto  $R^{IV}$ -LG  $R^{IV}$  tiene el mismo significado que anteriormente y LG representa un grupo saliente (*Leaving Group*) nucleófilo, por ejemplo sulfonyloxilo sustituido alifática o aromáticamente, por ejemplo metanosulfonyloxilo (MesO = mesiloxilo), sales del ácido sulfónico, para-toluenosulfonyloxilo (TosO = tosiloxilo), aunque adicionalmente también por ejemplo halógeno, especialmente bromo, cloro o yodo (véase O-alkilación). En el siguiente esquema III de reacción se muestra la síntesis de aminoxilocompuestos:

20



25 Alternativamente en el caso de uso de compuestos de hidroxilo ( $R^{IV}$ -OH) puede llevarse a cabo por ejemplo una reacción intermolecular de deshidratación. Para ello se tiene en cuenta especialmente una variante de la reacción de Mitsunobu (O. Mitsunobu y col., *Synthesis* 1981, 1-28), en la que el compuesto de hidroxilo con derivados de hidroxilamina N-protégidos, tales como por ejemplo N-hidroxifalimida, imida del ácido N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxílico o éster etílico del ácido acetidroxamínico, y por ejemplo trifenilfosfina y éster dietílico del ácido N,N'-azodicarboxílico.

30

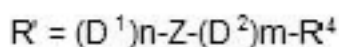
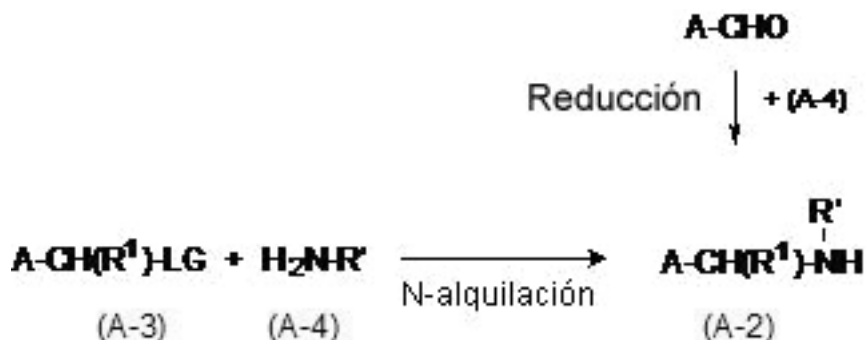
La liberación de los compuestos de aminoxilo puede realizarse en condiciones conocidas de la literatura convenientemente de la siguiente manera: la hidrazinolisis puede llevarse a cabo preferentemente en un diluyente, por ejemplo alcohol, a la temperatura de ebullición. La hidrólisis puede realizarse preferentemente en una disolución acuosa, acuosa-alcohólica o alcohólica mediante un calentamiento de varias horas. En el caso de que  $R''$  y  $R'''$  juntos signifiquen un grupo isopropilideno, puede hacerse uso de la hidrólisis ácida y, en caso de que  $R''$  y  $R'''$  juntos signifiquen un grupo  $\alpha$ -hidroxi-bencilideno o  $R'''$  un grupo carboxilo, tanto de la hidrólisis alcalina como también de la ácida.

35

40 Para la síntesis de los compuestos de partida (A-2) es ventajoso, hacer reaccionar por ejemplo compuestos de fórmula general (A-3) en la que A tiene el significado anteriormente mencionado y LG representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo cloro, bromo, yodo, O-tosilo, O-mesilo), con compuestos de fórmula general (A-4) en la que  $R^1$  representa el resto ( $D^1$ )-Z-( $D^2$ )- $R^4$ , en el que  $D^1$ ,  $D^2$  y  $R^4$  tienen los significados anteriormente mencionados, dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de los agentes auxiliares de reacción básicos mencionados en el procedimiento de preparación 2 (véase el esquema III).

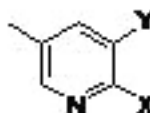
45

Esquema III



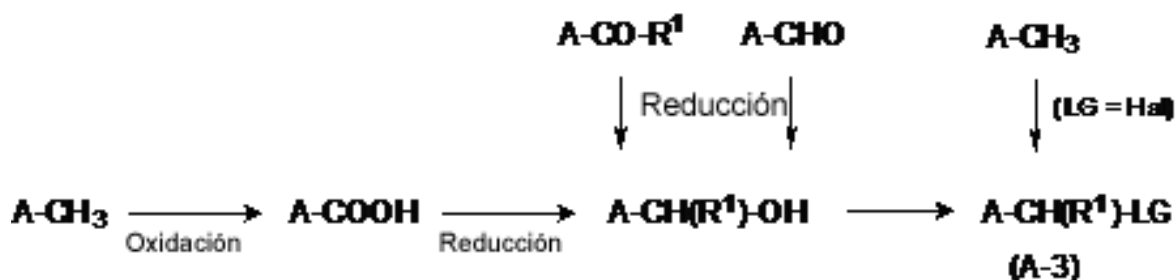
LG = halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo; O-tosilo, O-mesilo

A = arilo, heteroarilo, por ejemplo



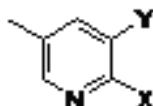
- 5 Sin embargo, alternativamente y en determinados casos, también es posible una preparación de compuestos de partida (A-2) en los que R<sup>1</sup> representa hidrógeno a partir de los aldehídos (A-CHO) correspondientes y los compuestos (A-4) por medio de una aminación reductora (véase Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen XI/1, Georg Tieme Verlag Stuttgart, pág. 602).
- 10 El esquema IV de reacción muestra rutas generales para la preparación de los compuestos (A-3) de partida.

Esquema IV



LG = halógeno, por ejemplo cloro, bromo, yodo; O-tosilo, O-mesilo,

A = arilo, heteroarilo, por ejemplo



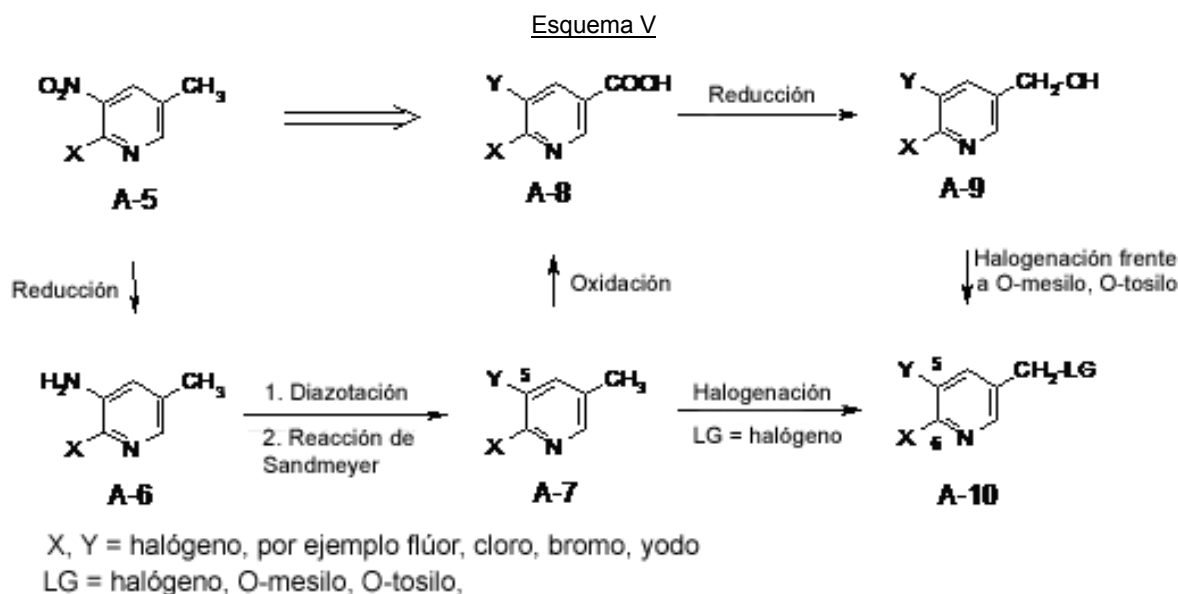
- 15 Los compuestos (A-3, R<sup>1</sup> = hidrógeno) son en parte comercialmente obtenibles, parcialmente conocidos o pueden obtenerse según los procedimientos conocidos (por ejemplo 2-cloro-5-clorometil-1,3-tiazol: documentos DE 3 631 538 (1988), EP 446 913 (1991), EP 780 384 (1997), EP 775 700 (1997), EP 794 180 (1997), WO 9 710 226 (1997); 6-cloro-3-clorometil-piridina: documentos DE 3 630 046 A1 (1988), EP 373 464 A2 (1990), EP 373 464 A2 (1990), EP 393 453 A2 (1990), EP 569 947 A1 (1993); 6-cloro-3-bromometil-piridina: I. Cabanal-Duvillard y col., Heterocycl. Commun. 5, 257-262 (1999); 6-bromo-3-clorometil-piridina, 6-bromo-3-hidroximetil-piridina: patente de los EE.UU. 5 420 270 A (1995); 6-fluoro-3-clorometil-piridina: J. A. Pesti y col., J. Org. Chem. 65, 7718-7722 (2000); 2-metil-3-

clorometil-piridina: documento EP 302 389 A2 (1989); 2-trifluorometil-3-clorometil-piridina: documento WO 2004082616 A2 (2004); 3-cloro-6-clorometil-piridazina: documento EP 284 174 A1 (1988); 2-cloro-5-pirazinilmetilcloruro: J. Heterocycl. Chem. 23, 149-151 (1986) bromuro de 2-cloro-5-pirazinilmetilo: documento JP 05 239 034 A2 (1993);

5 Los hidrocarburos o heterociclos aromáticos sustituidos con metilo (A-CH<sub>3</sub>) pueden convertirse por ejemplo mediante oxidación en los ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos correspondientes (A-COOH, por ejemplo ácido 5-fluoro-6-bromonicotínico: F. L. Setliff, G. O. Rankin, J. Chem. Eng. Data (1972), 17, 515-516; ácido 5-cloro-6-bromonicotínico y ácido 5,6-dibromonicotínico: F. L. Setliff y col., J. Chem. Eng. Data (1981), 26, 332-333; ácido 5-yodo-6-bromonicotínico: F. L. Setliff y col., J. Chem. Eng. Data (1978), 23, 96-97, ácido 5-fluoro-6-yodonicotínico y ácido 5-bromo-6-yodonicotínico: F. L. Setliff y col., J. Chem. Eng. Data (1973), 18, 449-450, ácido 5-cloro-6-yodonicotínico: F. L. Setliff, J. E. Lane J. Chem. Eng. Data (1976), 21, 246-247) o ésteres de ácidos carboxílicos (por ejemplo éster metílico del ácido 5-metil-6-fluoronicotínico: documento WO 9833772 A1, 1998; éster metílico del ácido 5-metil-6-bromo-nicotínico: documento WO 9730032 A1, 1997). Además está descrita la síntesis de heterociclos o hidrocarburos aromáticos que contienen grupos formilo (A-CHO, por ejemplo 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina: documento DE 4429465 A1, 1996) a partir de componentes de partida no cíclicos; ésta puede llevarse a cabo por ejemplo mediante cicloadición 1,3-dipolar (por ejemplo: 5-clorometil-3-bromo-isoxazol: P. Pevarello, M. Varasi Synt. Commun. (1992), 22, 1939-1948).

20 Los ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos (A-COOH) o compuestos de alquilcarbonilo (A-CO-R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> = alquilo) pueden convertirse entonces según los procedimientos conocidos por la literatura en los compuestos hidroxialquílicos aromáticos o heterocíclicos correspondientes (A-CH(R<sup>1</sup>)-OH; R<sup>1</sup> = H, alquilo), que posteriormente se hacen reaccionar según los procedimientos conocidos por la literatura para obtener compuestos de hidroximetilo aromáticos o heterocíclicos activados (A-CH(R<sup>1</sup>)-LG, LG = O-tosilo, O-mesilo) o compuestos de halometilo heterocíclicos o aromáticos (A-CH(R<sup>1</sup>)-LG, LG = Halógeno). Los últimos pueden obtenerse también a partir de heterociclos o hidrocarburos aromáticos (A-CH<sub>3</sub>) que contienen grupos metilo correspondientes usando agentes de halogenación adecuados conocidos por la literatura. Como ejemplos para esta forma de proceder se mencionan las síntesis de los heterociclos sustituidos con halometilo: 5-clorometil-2-metil-pirimidina (U. Eiermann y col., Chem. Ber. (1990), 123, 1885-9); 3-clorometil-5-bromo-6-cloro-piridina, 3-bromo-5-yodo-6-cloro-piridina (S. Kagabu y col., J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413).

Según los procedimientos conocidos por la literatura también pueden obtenerse compuestos de partida (A-10) en los que A representa un resto pirid-3-ilo 5,6-disustituido. Por ejemplo las 5-nitro-β-picolinas (A-5) sustituidas en 6 con halógeno son compuestos de partida adecuados y conocidos por la literatura que pueden modificarse correspondientemente a las instrucciones conocidas por la literatura tal como muestra el esquema V de reacción.



40 Por ejemplo la reducción del grupo nitro en 5-nitro-β-picolinas (A-5) sustituidas en la posición 6 con halógeno conduce a 5-amino-β-picolinas sustituidas en la posición 6 con halógeno (A-6, por ejemplo 5-amino-6-cloro-β-picolina y 5-amino-6-bromo-β-picolina: Setliff, F. L. Org. Preparations and Preparations Int. (1971), 3, 217-222; Kagabu, S. y col. J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). Mediante la posterior diazotación así como reacción de Sandmeyer (C. F. H. Allen, J. R. Tirtle, Org. Synt., Coll. Vol. III, 1955, S. 136) es posible la introducción de sustituyentes halógeno en la



posición 5 (A-7, por ejemplo 5-fluoro-6-cloro- $\beta$ -picolina y 5-fluoro-6-bromo- $\beta$ -picolina: Setliff, F. L. Org. Preparations and Preparations Int. (1971), 3, 217-222; 5-yodo-6-cloro- $\beta$ -picolina: Kagabu, S. y col. J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413; 5,6-dicloro-picolina: Setliff, F. L.; Lane, J. E. J. Chem. Engineering Data (1976), 21, 246-247). La oxidación del grupo metilo en las  $\beta$ -picolinas 5,6-disustituidas (A-7) conduce entonces a los ácidos nicotínicos 5,6-disustituidos correspondientes (A-8), por ejemplo ácido 5-fluoro-6-cloronicotínico y 5-fluoro-6-bromonicotínico: Setliff F. L., Rankin G. O. J. Chem. Engineering Data (1972), 17, 515-516; ácido 5-bromo-6-fluoronicotínico, ácido 5-bromo-6-cloronicotínico y ácido 5-bromo-6-bromonicotínico: F. L. Setliff J. Chem. Engineering Data (1970), 15, 590-591; ácido 5-cloro-6-bromonicotínico y ácido 5-yodo-6-bromonicotínico: Setliff, F. L., Greene, J. S. J. Chem. Engineering Data (1978), 23, 96-97; también se conoce el ácido 5-cloro-6-trifluorometilnicotínico: F. Cottet y col., Syntesis (2004), 10, 1619-1624), que en presencia de agentes reductores puede transformarse en las piridinas hidroximetiladas (A-9) correspondientes (por ejemplo 5-bromo-6-cloro-3-hidroximetil-piridina: Kagabu, S. y col., J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413).

Mediante el uso de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico (A-8, X=Cl, Y=NO<sub>2</sub>; Boyer, J. H.; Schoen, W., J. Am. Chem. Soc. (1956), 78, 423-425) puede formarse por medio de reducción la 6-cloro-3-hidroximetil-5-nitro-piridina (A-9, X=Cl, Y=NO<sub>2</sub>; Kagabu, S. y col., J. Med. Chem. (2000), 43, 5003-5009), que posteriormente se reduce para dar 6-cloro-3-hidroximetil-5-amino-piridina (A-9, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>; Kagabu, S. y col., J. Med. Chem. (2000), 43, 5003-5009) y se convierte mediante diazotación y reacción con hidroxilamina en la 6-cloro-3-hidroximetil-5-azido-piridina (A-9, X=Cl, Y=N<sub>3</sub>; Kagabu, S. y col., J. Med. Chem. (2000), 43, 5003-5009). La posterior halogenación con cloruro de tionilo produce la 6-cloro-3-clorometil-5-azido-piridina (VII, X=Cl, Y=N<sub>3</sub>, LG=Cl; Kagabu, S. y col., J. Med. Chem. (2000), 43, 5003-5009).

Alternativamente, la halogenación del grupo metilo en la posición 3 de (A-7) conduce a los compuestos (A-10), en los que LG representa halógeno (por ejemplo: 3-bromometil-6-cloro-5-fluoro-piridina, 3-bromometil-6-cloro-5-yodo-piridina: Kagabu, S. y col. J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). Mediante el uso de 5-nitro- $\beta$ -picolinas sustituidas en la posición 6 con halógeno (A-7; Y=NO<sub>2</sub>) puede producirse en primer lugar la halogenación del grupo metilo en la posición 3 (por ejemplo 3-bromometil-6-cloro-5-nitro-piridina: Kagabu, S. y col., J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). El grupo nitro puede reducirse también dado el caso solo en un momento posterior en la secuencia de reacción.

También se conoce por la literatura una introducción de sustituyentes en la posición 5 (por ejemplo Y=N<sub>3</sub>) en compuestos (A-10), en los que LG representa N-morfolino. Este resto puede reemplazarse muy fácilmente por halógeno (LG=halógeno) (véase S. Kagabu y col., J. Med. Chem. 2000, 43, 5003-5009; condiciones de reacción: éster etílico del ácido clorofórmico, tetrahydrofurano, 60 °C).

En general es posible reemplazar átomos de halógeno próximos al nitrógeno de piridina por otros átomos de halógeno o grupos halogenados tales como por ejemplo trifluorometilo (transhalogenación, por ejemplo cloro por bromo o yodo; bromo por yodo o flúor; yodo por flúor o trifluorometilo). Por ello una vía de síntesis alternativa adicional se basa en cambiar el átomo de halógeno (por ejemplo X=Cl) en la posición 6 del resto pirid-5-ilo (por ejemplo en A-8 con X, Y=Cl; ácido 5,6-dicloronicotínico: Setliff, F. L.; Lane, J. E. J. Chem. Engineering Data (1976), 21, 246-247) por otro átomo de halógeno, por ejemplo yodo o flúor (por ejemplo: A-8 con X=I; ácido 5-bromo-6-yodonicotínico y A-8 con X=F; ácido 5-bromo-6-fluoronicotínico: Setliff, F. L.; Price, D. W. J. Chem. Engineering Data (1973), 18, 449-450). Sin embargo esta transhalogenación también puede llevarse a cabo dado el caso en compuestos adecuados de fórmula general (I).

En general es ventajoso realizar el procedimiento de preparación 1 según la invención dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de coadyuvantes de reacción básicos.

Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que durante todo el procedimiento la mezcla de reacción pueda agitarse bien. Como diluyentes para la realización del procedimiento 1 según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

Como ejemplos se mencionan: hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados, tales como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres tales como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahydrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéteres del óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas tales como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina y tetrametilendiamina; hidrocarburos nitrados tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, m-clorobenzonitrilo así como compuestos como dióxido de tetrahydrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, diexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos

tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos industriales; por ejemplo los denominados White Spirits con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de por ejemplo 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenzono, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno; amidas tales como triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, cetilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina; cetonas tales como acetona, acetofenona, metilacetona, metilbutilcetona.

10 Evidentemente, en el procedimiento según la invención pueden usarse también mezclas de los disolventes y diluyentes mencionados.

15 Diluyentes preferentes para la realización del procedimiento de preparación según la invención son sin embargo éteres tales como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, disopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter y poliéteres del óxido de etileno y/u óxido de propileno, se prefieren tetrahidrofurano y dioxano así como hidrocarburos cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos industriales; por ejemplo los denominados White Spirits con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de por ejemplo 40 °C a 250 °C, son preferentes pentano y hexano.

20 Como coadyuvantes de reacción básicos para la realización del procedimiento de preparación 1 según la invención pueden usarse todos los aceptores de ácidos adecuados tales como aminas, especialmente las aminas terciarias así como los compuestos alcalinos o alcalinotérreos.

25 A modo de ejemplo se mencionan para ello los hidróxidos, hidruros, óxidos y carbonatos del litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y bario, además otros compuestos básicos tales como bases de amidina o bases de guanidina tales como 7-metil-1,5,7-triaza-biciclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); diazabicyclo(4.3.0)noneno (DBN), diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutil-guanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CyTMG), N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalendiamina, pentametilpiperidina, aminas terciarias tales como trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-toluidina, N,N-dimetil-p-aminopiridina, N-metil-pirrolidina, N-metil-piperidina, N-metil-imidazol, N-metil-pirazol, N-metil-morfolina, N-metil-hexametilendiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetilamino-piridina, quinolina,  $\alpha$ -picolina,  $\beta$ -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, N,N,N',N'-tetraetilendiamina, quinoxalina, N-propil-diisopropilamina, N-etil-diisopropilamina, N,N'-dimetil-ciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina o trietildiamina.

Preferentemente se usa diisopropilamida de litio (LDA).

40 La reacción de compuestos de fórmula general (II) según el procedimiento de preparación 1 se realiza haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (II):

Ruta A: en presencia de un coadyuvante de reacción básico, por ejemplo n-butillitio en uno de los diluyentes indicados y halogenándolos a -78 °C, preferentemente con bromo.

45 Ruta B: en presencia de un coadyuvante de reacción básico, por ejemplo diisopropilamida de litio (LDA) en uno de los diluyentes indicados.

50 El tiempo de reacción asciende a de 5 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -100 °C y +200 °C, preferentemente entre -90 °C y 150 °C, de manera especialmente preferente entre -80 °C y 100 °C.

Básicamente puede trabajarse a presión normal. Preferentemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

55 Para la realización del procedimiento de preparación 1 según la invención se usan por mol de compuesto de fórmula general (II) en general de 0,5 a 4,0 mol, preferentemente de 0,7 a 3,0 mol, de manera especialmente preferente de 1,0 a 2,0 mol de coadyuvantes de reacción básicos (rutas A y B) y halógeno, especialmente bromo (ruta B).

60 Tras finalizar la reacción se concentra toda la mezcla básica de reacción. Los productos que se producen tras el procesamiento pueden purificarse de manera habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (veáanse también los ejemplos de preparación).

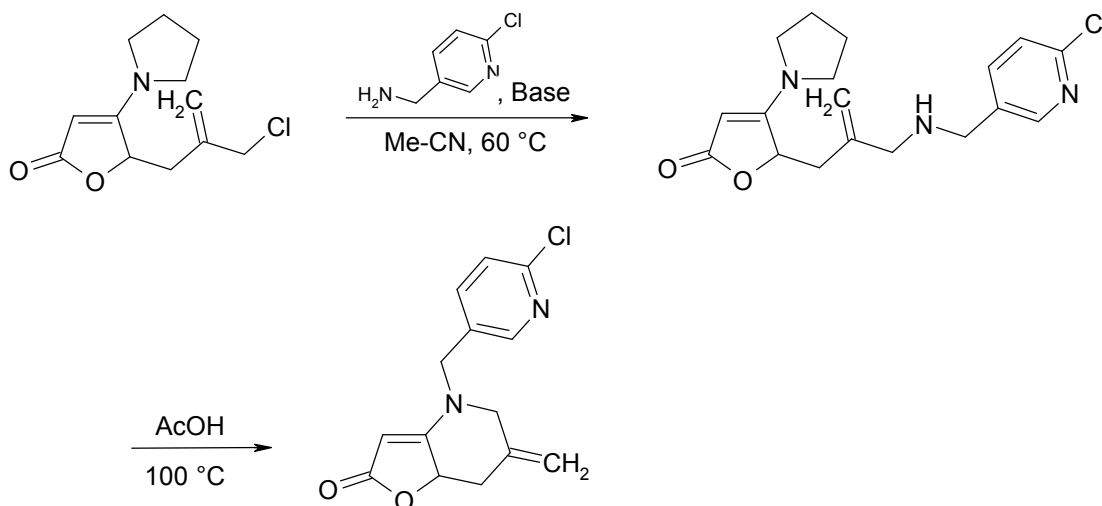
Los racematos o mezclas de diastereómeros pueden separarse por medio de cromatografía en columna, dado el caso en una fase quiral, en los enantiómeros o diastereómeros individuales correspondientes. La determinación de

la configuración absoluta es posible tras la cristalización de la sustancia con ayuda de análisis de estructura de rayos X (véanse también los ejemplos de preparación).

Si se usa en el procedimiento de preparación 2 según la invención para la preparación de los compuestos nuevos de fórmula general (I) como compuestos de fórmula (III) por ejemplo 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-ilo]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona y como compuesto de fórmula general (IV) 3-aminometil-6-cloro-piridina, entonces estos pueden reaccionar en una primera etapa de reacción para dar 5-[2-({[6-cloropiridin-3-il]metil}amino)metil]prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-il-furan-2(5H)-ona como compuesto de fórmula general (V), que luego se cicla intramolecularmente en la segunda etapa de reacción (esquema VI de reacción)

10

Esquema VI



15 Los compuestos necesarios como sustancias de partida para la preparación del procedimiento de preparación 2 según la invención se definen en general mediante la fórmula (III) y (IV).

En estas fórmulas (III) y (IV) A, B, E, Z, LG, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, n, m, Q, representan preferentemente aquellos restos que ya se mencionan en relación con la descripción de las sustancias según la invención de fórmula general (I) como sustituyentes preferentes.

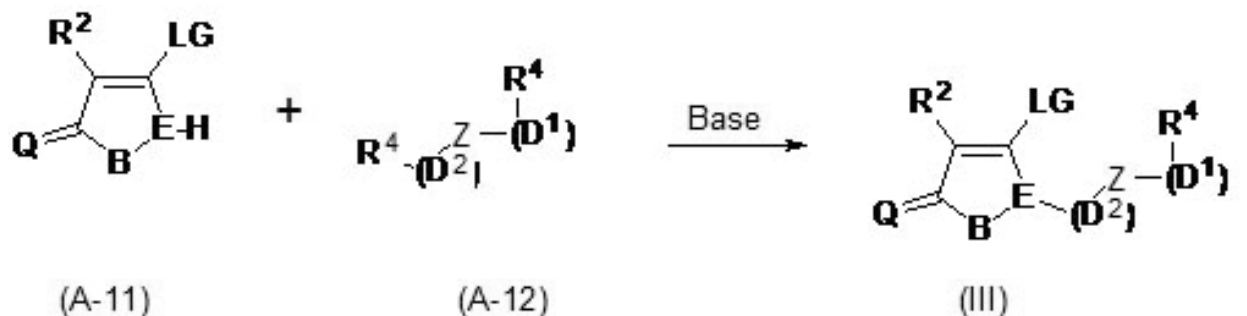
20

Los compuestos que se van a usar como sustancias de partida especialmente para la realización de la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 2 según la invención se definen en general mediante la fórmula (V).

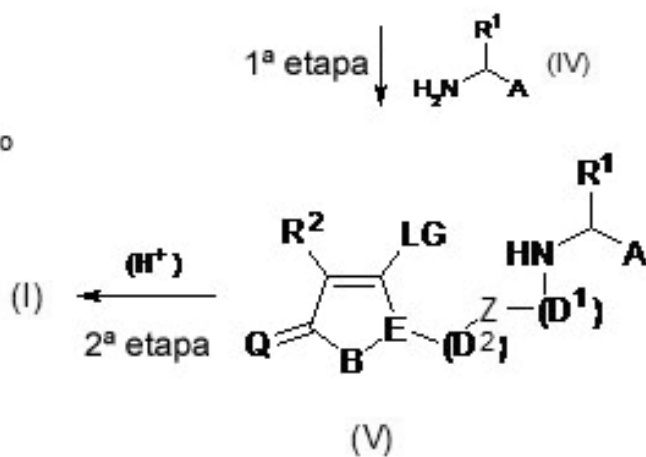
25

Los compuestos de fórmula general (V) pueden obtenerse según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según el procedimiento de preparación mostrado en el esquema VII de reacción.

Esquema VII



LG = Leaving group (grupo saliente), por ejemplo grupo amino sec., hidroxilo, alcoxi, alquiltio



- 5 Compuestos de partida (A-11) adecuados para la síntesis de los compuestos de fórmula general (III) son por ejemplo 4-amino-furan-2(5H)-ona (B, Q = oxígeno, E-R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>, LG = N-pirrolidinilo, metoxilo; véase Shandala, M. Y. y col. J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 1753-1754; Momose T. y col. Heterocycles (1988), 27, 1907-1923).

- 10 En general es ventajoso realizar la reacción de los compuestos (A-11) y (A-12) para dar los compuestos de fórmula general (III) dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de agentes auxiliares de reacción básicos.

- 15 Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que durante todo el procedimiento la mezcla de reacción pueda agitarse bien. Como diluyentes para la realización del procedimiento 2 según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

- 20 Diluyentes preferentes para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación según la invención son éteres tales como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahydrofurano, dioxano, preferentemente tetrahydrofurano y dioxano así como hidrocarburos alifáticos como pentano, hexano o heptano.

Como coadyuvante de reacción básico preferente para la preparación de los compuestos de fórmula general (III) se usa terc-butil-litio.

- 25 El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -100 °C y +140 °C, preferentemente entre -90 °C y 120 °C, de manera especialmente preferente entre -80 °C y 100 °C. Básicamente puede trabajarse a presión normal. Preferentemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 KPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

- 30 En general es ventajoso realizar la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 2 según la invención dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de agentes auxiliares de reacción básicos.

- 35 Diluyentes preferentes para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación según la invención son nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, m-clorobenzonitrilo, de manera especialmente preferente acetonitrilo.

Evidentemente para la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 2 según la invención pueden usarse también mezclas de los disolventes y diluyentes mencionados.

5 Como coadyuvante de reacción básico preferente para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 2 según la invención se usan aminas terciarias tales como trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, N-metil-pirrolidina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, especialmente N-etil-N-isopropilpropan-2-amina.

10 El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -100 °C y +140 °C, preferentemente entre -90 °C y 120 °C, de manera especialmente preferente entre -80 °C y 100 °C. Básicamente puede trabajarse a presión normal. Preferentemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 KPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

15 Para la realización de la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 2 según la invención se cicla intramolecularmente el compuesto en presencia de un coadyuvante de reacción ácido dado el caso en presencia de un diluyente.

20 Como coadyuvantes de reacción ácidos se consideran a este respecto prácticamente todos los ácidos minerales, ácidos orgánicos o ácidos de Lewis. Entre los ácidos minerales se encuentran preferentemente ácidos halohídricos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y entre los ácidos de Lewis se encuentran preferentemente el cloruro de aluminio (III), trifluoruro de boro o su eterato, cloruro de titanio(V), cloruro de estaño(V). Entre los ácidos orgánicos se encuentran el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico.

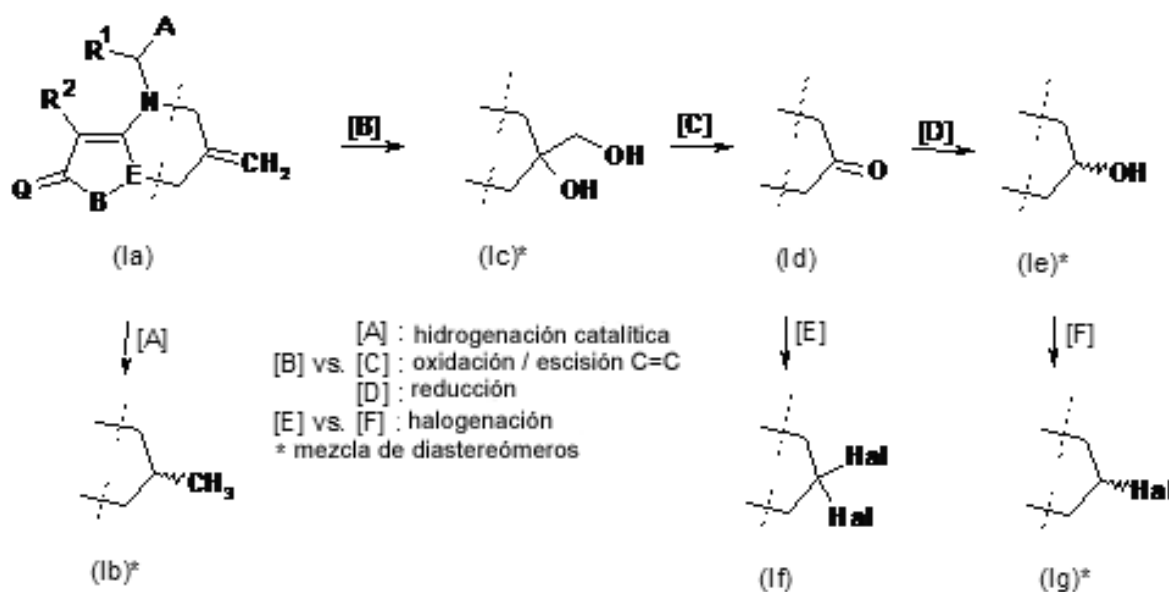
Preferentemente la ciclación intramolecular se realiza en presencia de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo ácido acético.

30 Tras finalizar la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos que se obtienen tras el procesamiento pueden purificarse de manera habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véase también los ejemplos de preparación).

35 Los compuestos de fórmula general (Ia) en la que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>- (véase por ejemplo el procedimiento de preparación 2, esquema VI), pueden convertirse por ejemplo según los procedimientos conocidos por la literatura (véanse las etapas [A]-[F] de reacción) en compuestos de fórmulas generales (Ib) a (Ig), en las que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- (Ib), -CH<sub>2</sub>-COH(CH<sub>2</sub>-OH)-CH<sub>2</sub>- (Ic), -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>- (Id), -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- (Ie), -CH<sub>2</sub>-C(halógeno)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (If) y -CH<sub>2</sub>-CH(halógeno)-CH<sub>2</sub>- (Ig), (esquema IX de reacción).

40

Esquema IX



En la etapa [A] de reacción pueden transformarse los compuestos insaturados de fórmula general (Ia) en la que D<sup>1</sup>-

Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, en presencia de catalizadores de hidrogenación adecuados, en compuestos saturados de fórmula (Ib) (D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-).

5 Como catalizadores adecuados para la realización de la hidrogenación catalítica se tienen en cuenta todos los catalizadores de hidrogenación habituales, tales como por ejemplo catalizadores de platino (placa de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, hilo de platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, carbón - paladio, paladio coloidal, sulfato de bario - paladio, carbonato de bario - paladio, hidróxido de paladio, etc.), catalizadores de níquel por ejemplo níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney, etc.), catalizadores de rutenio, catalizadores de cobalto (por ejemplo cobalto reducido, cobalto Raney, etc.), catalizadores de cobre (por ejemplo cobre reducido, cobre Raney, cobre de Ullmann, etc. ). Sin embargo se emplean preferentemente catalizadores de metales nobles, tales como por ejemplo catalizadores de platino y paladio o rutenio dado el caso sobre un soporte adecuado como por ejemplo carbono o silicio, catalizadores de rodio, tales como por ejemplo cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) en presencia de trifenilfosfina.

15 Evidentemente, mediante el uso de un "catalizador de hidrogenación quirál" por ejemplo con ligandos de difosfina quirales, por ejemplo (2S,3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)-butano [(S,S)-quirafós] (N. K. Roberts en „Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes“, ACS Washington, pág. 337 (1982)) o (R)-(+)-2,2'- o (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [R(+)-BINAP o S(-)-BINAP] (véase A. Miyashita y col. Tetrahedron 40, 1245 (1984)) también puede elevarse claramente el porcentaje de un isómero en la mezcla de isómeros o incluso puede impedirse completamente la generación de un isómero adicional.

20 Para la etapa [A] de reacción se usan como catalizadores de la hidrogenación preferentemente catalizadores de rodio, especialmente una mezcla de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) y trifenilfosfina.

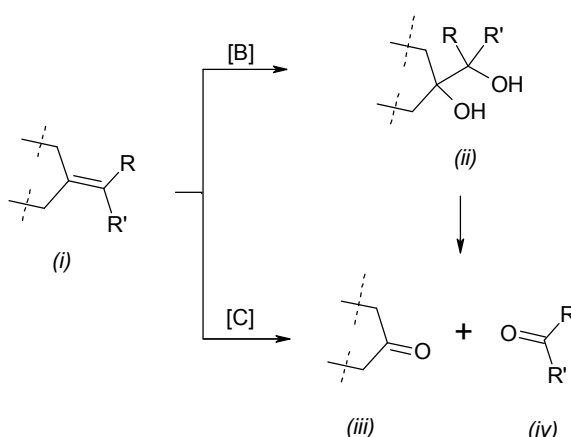
25 Como diluyentes orgánicos inertes pueden usarse benceno o tolueno.

30 Con ayuda de las etapas [B] y [C] de reacción los compuestos de fórmula general (Ia) en los que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>- se convierten en presencia de agentes oxidantes adecuados en compuestos de fórmula (Id) (D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-). En este caso pueden aislarse los compuestos de fórmula (Ic) (D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>-COH(CH<sub>2</sub>-OH)-CH<sub>2</sub>-) como productos intermedios.

35 Para la oxidación / escisión de un agrupamiento metileno (véase escisión de (i) con formación de (iii) y (iv), según las etapas [B] y [C] de reacción en el esquema X de reacción), se conocen una multiplicidad de diferentes agentes oxidantes (véase por ejemplo Oxidationsreagenzien (Reactivos de la Oxidación) en: Comprehensive Organic Transformations; R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999; la bibliografía citada en las páginas 1213-1215 ; Methods for the Oxidation of Organic Compounds; A. H. Haines, Academic Press 1985; capítulo 3.4, página 117; Houbel-Weyl Methoden der Organischen Chemie, vol. VII/2b Ketone parte II, Georg Tieme Verlag Stuttgart, 1976, pág. 1287).

40

Esquema X



45 Después puede llevarse a cabo una escisión oxidativa (es decir, una escisión (i) con formación de (iii) y (iv)) por ejemplo en presencia de ozono (véase March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, (Eds. M. B. Smit, J. March), 5ª edición, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc. 2001, página 1522 y página 1525) y con mezclas de reacción en las que se usa ozono, tales como por ejemplo ozono / hidrógeno con carbón - paladio, ozono / cinc u ozono / yoduro y ácido acético, ozono / dimetilsulfuro, ozono / tiourea, ozono / tri(n-butil)fosfina [n-Bu<sub>3</sub>P], ozono / trifenilfosfina, ozono / trimetilfosfito [(MeO)<sub>3</sub>P], ozono / piridina, en presencia de permanganatos, tales como por ejemplo permanganato de potasio, permanganato de potasio y gel de

50

silíce, una mezcla de permanganato de potasio / aluminio / agua, en presencia de peryodatos, tales como peryodato de sodio y una cantidad catalítica de permanganato de potasio, peryodato de sodio y una cantidad catalítica de hidrato de cloruro de rutenio(III), peryodato de sodio y una cantidad catalítica de dióxido de rutenio, peryodato de sodio y una cantidad catalítica de óxido de osmio (III) o peryodato de sodio y una cantidad catalítica de óxido de osmio(III) / N-metilmorfolino.

La oxidación / escisión de un agrupamiento metileno puede transcurrir también mediante una estructura de 1,2-diol (Ic; véase ii) (véase la escisión de (ii) bajo formación de (iii) y (iv)) en el esquema X de reacción). Para ello se conocen numerosos agentes oxidantes diferentes (véase por ejemplo March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, (Eds. M. B. Smit, J. March), 5ª edición, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc. 2001, página 1519; Houbel-Weyl Methoden der Organischen Chemie, volumen VII/1a Alkohole parte I, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4ª edición, 1979, página 592; Methods for the Oxidation of Organic Compounds; A. H. Haines, Academic Press 1985; capítulo 3.2, página 73). Por ejemplo puede producirse una escisión de la estructura de 1,2-diol ya bajo condiciones de reacción suaves en presencia de acetatos de metal, tales como tetraacetato de plomo o ácido peryódico. Además se conocen dicromatos ácidos (véase Chromium Oxidations in Organic Chemistry; Cainelli, Cardillo, Springer Verlag: New York, 1984; Reagents for Organic Synthesis; Fieser, vol. 1, Wiley: New York, 1967, págs. 142-147, 1059-1064 y otros volúmenes de esta serie) o permanganatos, tales como permanganato de potasio, o peryodatos tales como por ejemplo peryodato de sodio. Sin embargo los reactivos de la oxidación también pueden presentarse unidos a polímeros (véase Review: McKillop, Young Synthesis 401-422 (1979)). De este modo se usaron tanto ácidos crómicos como también permanganatos como agentes oxidantes. También se conocen numerosas reacciones de transferencia de fase con permanganatos, ácidos crómicos (Tetrahedron Lett. 4167 (1977), Landini y col. 134 (1979)) y tetróxido de rutenio (Morris, Kiely J. Org. Chem. 52, 1149 (1987)). Pueden considerarse incluso reacciones de oxidación inducidas con ultrasonidos – así se menciona el uso de permanganato de potasio (Yamawaki y col. 379 (1983)).

Para la etapa [B] de reacción se usa como agente oxidante preferentemente una mezcla de óxido de osmio(VIII) en terc-butanol y N-óxido de N-metilmorfolina.

Como diluyentes orgánicos inertes se usan éteres tales como por ejemplo metil-terc-butiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano, especialmente tetrahidrofurano.

Para la etapa [C] de reacción se usa como agente oxidante preferentemente peryodato de sodio.

Como diluyente orgánico inerte se usa una mezcla de hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno y agua en una relación de (2:1).

En la etapa [D] de reacción se convierten los compuestos de fórmula general (Id), en la que  $D^1-Z-D^2$  como grupo representa  $-CH_2-CO-CH_2-$ , en presencia de agentes de reducción adecuados para compuestos de carbonilo en compuestos de fórmula (Ie) ( $D^1-Z-D^2 = -CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ).

Como agentes reductores adecuados para la reducción de un grupo carbonilo se consideran los reactivos de hidrogenación más diversos, tales como por ejemplo hidruros de metales alcalinos, especialmente borohidruro de sodio ( $NaBH_4$ ), hidruro de litio y aluminio ( $LiAlH_4$ ), borohidruro de litio y trietilo ( $Li[Et_3BH]$ ), tri-sec-borohidruro de litio ( $Li[sec-Bu_3BH]$ ), hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruros de alquilo y aluminio, especialmente hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), o triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (véase H. de Koning, W.N. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen E 21, Georg Thieme Verlag Stuttgart, pág. 1953 así como la bibliografía allí citada). Evidentemente puede usarse también una "resina de borohidruro" por ejemplo „Borohydride on Amberlite® IRA-406“, para la hidrogenación (véase A. R. Sande y col. Tetrahedron Lett. 25, 3501 (1984)).

Para la etapa [D] de reacción se usan como agentes de reducción preferentemente hidruros de metales alcalinos, especialmente se usa borohidruro de sodio.

Como diluyentes orgánicos inertes se usan preferentemente alcoholes tales como metanol o etanol.

Con ayuda de las etapas [E] y [F] se convierten los compuestos de fórmula general (Id) y (Ie), en las que  $D^1-Z-D^2$  como grupo representa  $-CH_2-CO-CH_2-$  y  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ , en presencia de agentes de halogenación adecuados en compuestos de fórmula (If) ( $D^1-Z-D^2 = -CH_2-C(halógeno)_2-CH_2-$ ) y en compuestos de fórmula (Ig) ( $D^1-Z-D^2 = -CH_2-CH(halógeno)-CH_2-$ ).

Como agentes de halogenación adecuados para la transformación (desoxigenación) de un grupo carbonilo o su 1,3-benzodioxol (se forma mediante la reacción del compuesto de carbonilo con 1,2-dihidroxibenceno) en un grupo metilo gem-halogenado se consideran numerosos reactivos de la halogenación, por ejemplo tetrafluoruro de azufre ( $SF_4$ ) / 20 % HF (véase D. G. Martin, F. Kagan J. Org. Chem. 27, 3164 (1962)), fluouro de carbonilo ( $COF_2$ ) (F. S. Fawcett y col. J. Am. Chem. Soc. 84, 4275 (1962)), hexafluoruro de molibdeno ( $MoF_6$ ) (F. Matey, J. Bensoam Tetrahedron 27, 3965 (1971)) o trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre ( $E_{12}NSF_3$ , DAST) (K. A. Jolliffe Aust. J. Chem. 54,

75 (2001)) [para gem-difluorometileno]; hexacloruro de wolframio (WCl<sub>6</sub>) (M. F. Jung, J. I. Wasserman Tetrahedron Lett. 44, 7273 (2003)) [para gem-diclorometileno]; 1,2-dihidroxibenceno / tribromuro de boro (a través de la escisión del 1,3-benzodioxol) E. Napolitano y col. Syntesis 2, 122 (1986) [para gem-dibromometileno]; 1,2-dihidroxibenceno / yoduro de sodio -cloruro de acetilo (a través de escisión del 1,3-benzodioxol) L. Corda y col. J. Het. Chem. 25, 311 (1988) [para gem-diiodometileno].

Como agentes de halogenación adecuados para la transformación de un grupo hidroxilo en un grupo halógeno se consideran todos los agentes de halogenación adecuados para ello, por ejemplo ácido fluorhídrico (HF), tetrafluoruro de azufre / ácido fluorhídrico (HF) (J. Kollonitsch y col. J. Org. Chem. 44, 771 (1979)), N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethylamina (véase el documento WO 2006103985 A1) trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (Et<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub>, DAST) (K. A. Jolliffe Aust. J. Chem. 54, 75 (2001)), poli(fluoruro de hidrógeno) de piridina (30 % de piridina-70 % de HF) (G. A. Olah y col. J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)) [para monofluorometileno]; fosgeno (COCl<sub>2</sub>), cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de fósforo (III), cloruro de fósforo(V), una mezcla de tetraclorometano (CCl<sub>4</sub>) (véase por ejemplo Y. Berger y col., J. Med. Chem. 48, 483 (2005)) y trifenilfosfina [para monoclorometileno]; bromuro de tionilo, bromuro de fósforo(III), bromuro de fósforo(III) unido a polímeros (PBr<sub>3</sub> en Amberlite IRA 93) (G. Cainelli y col. Syntesis 4, 306 (1983)), una mezcla de N-bromosuccinimida y trifenilfosfina (A. K. Bose, B. Lal Tetrahedron 40, 3937 (1973)), una mezcla de tetrabromometano (CBr<sub>4</sub>) y trifenilfosfina (véase por ejemplo S. Hanessian y col. Can. J. Chem. 65, 1859 (1987)) [para monobromometileno]; tetrayoduro de difósforo (P<sub>2</sub>I<sub>4</sub>) (M. Lauwers y col. Tetrahedron Lett. 20, 1801 (1979)), una mezcla de clorotrimetilsilano y yoduro de sodio (T. Morita y col. Syntesis 5, 379 (1979)), una mezcla de hexadimetilsilano y yodo (G. A. Olah y col. Angew. Chem. 91, 648 (1979)) [para monoyodometileno].

Para la etapa [E] de reacción se usa como agente de halogenación especialmente trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (DAST) (halógeno : flúor)

Como diluyentes orgánicos inertes se usan hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno.

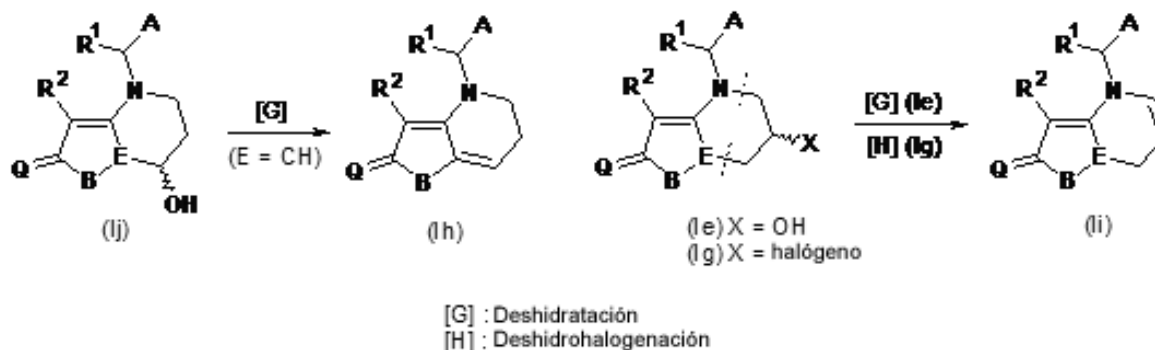
Para la etapa [F] de reacción se usan como agentes de halogenación preferentemente mezclas de metanos tetrahalogenados (halógeno: bromo, cloro) y trifenilfosfina o DAST (halógeno : flúor).

Como diluyente orgánico inerte se usan nitrilos como por ejemplo acetonitrilo, o hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno (reacción con DAST).

Los compuestos de fórmulas generales (Ib), (Ic), (Ie) y (Ig) se presentan como mezclas de diastereómeros, a partir de las que pueden obtenerse los diastereómeros por medio de cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

Los compuestos de fórmula general (Ih) y (Ii), en los que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= o -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, pueden formarse por ejemplo de manera sencilla a partir de compuestos de fórmulas generales (Ij); en la que E = CH) o (Ie) o bien (Ig), en las que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como grupo representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)- (Ij), -CH<sub>2</sub>-C(OH)-CH<sub>2</sub>- (Ie) o -CH<sub>2</sub>-CH(halógeno)-CH<sub>2</sub>- (Ig; halógeno por ejemplo cloro) y con ello también se producen como productos secundarios (véase el esquema XI de reacción y ejemplos de preparación).

Esquema XI



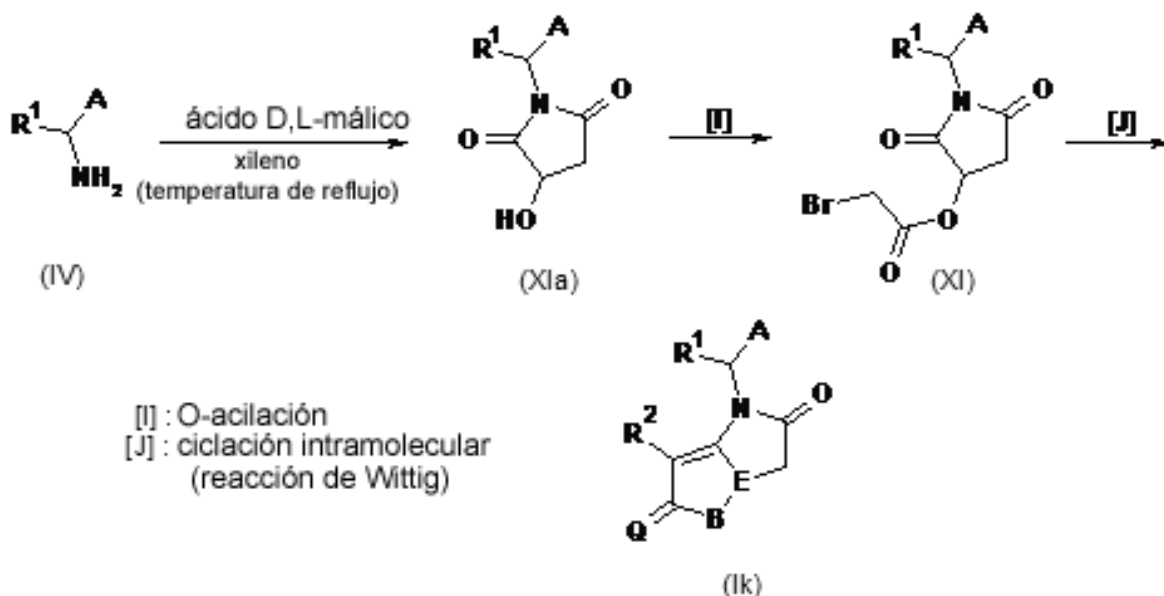
La formación de los compuestos de fórmula general (Ih) y (Ii) a partir de compuestos de fórmula general (Ij) y (Ie) es posible por ejemplo por medio de la deshidratación [etapa G de reacción : coadyuvante de reacción ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético)] o a partir de compuestos de fórmula general (Ig) por medio de deshidrohalogenación [etapa H de reacción: trifenilfosfina, aunque también en presencia de agentes auxiliares de reacción básicos].

A los compuestos de fórmula general (Ik, en la que por ejemplo R<sup>2</sup> = H, B, Q = O, E = CH) en la que D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> como



grupo representa -CO-CH<sub>2</sub>- puede accederse por ejemplo a partir de compuestos de fórmulas generales (XIa) y (XI) (véase el esquema XII de reacción y los ejemplos de preparación).

Esquema XII



5

La síntesis de los compuestos de fórmula general (XIa) puede realizarse por ejemplo a partir de compuestos de fórmula general (IV) y ácido D,L-málico. La O-aciación [etapa I de reacción: coadyuvante de reacción básico (por ejemplo piridina), bromuro de bromoacetilo, diluyentes (por ejemplo diclorometano); véase Lee Y. S. y col. Tetrahedron (1999), 55, 4631-4636] bajo formación de compuestos de fórmula general (XI) así como su ciclación intramolecular para dar sistemas 6,6a-dihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-2,5(4H)-diona sustituidos en 4 de fórmula general (Ik) es posible con referencia a procedimientos conocidos por la literatura [reacción de Wittig intramolecular, etapa J: agente auxiliar de reacción básico (por ejemplo trietilamina), trifenilfosfina, diluyentes (por ejemplo acetonitrilo); R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, B, Q = O; E = CH y A = COOEt: véase Niwa H y col. J. Org. Chem. (1987) 52, 2941-2943; de manera análoga para A = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>: véase Lee Y. S. y col. Tetrahedron (1999), 55, 4631-4636; para A = 6-cloropirid-3-ilo: véanse también los ejemplos de preparación].

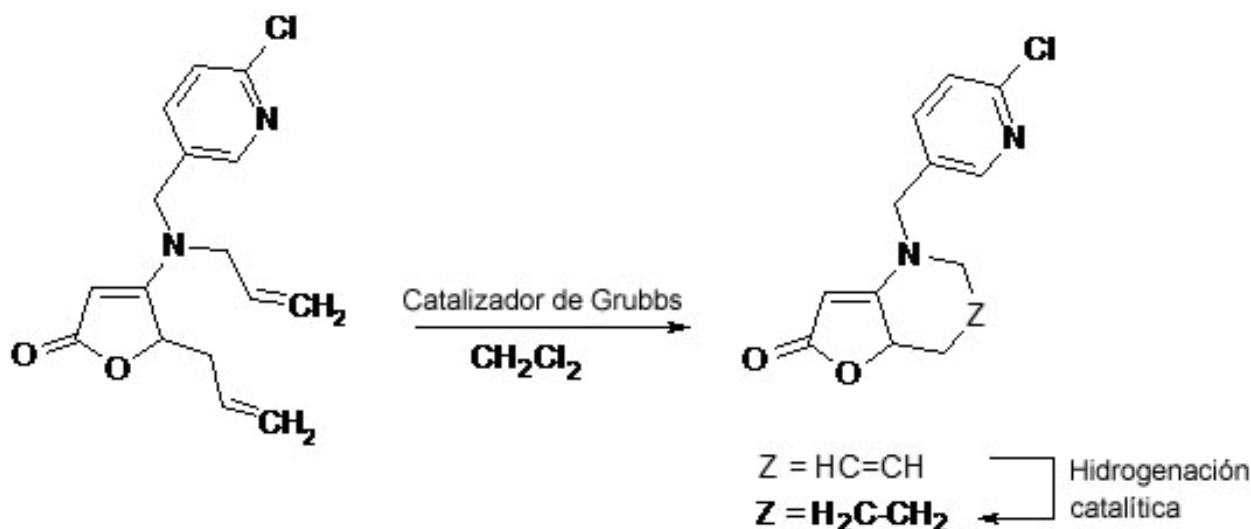
10

15

En caso de usar en el procedimiento de preparación 3 según la invención para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) nuevos en una primera etapa de reacción como compuestos de fórmula (VI) por ejemplo 4-{alil[6-cloropiridin-3-il]metil}amino}furan-2(5H)-ona, entonces puede representarse el procedimiento de preparación 3 mediante el siguiente esquema XIII de reacción:

20

Esquema XIII



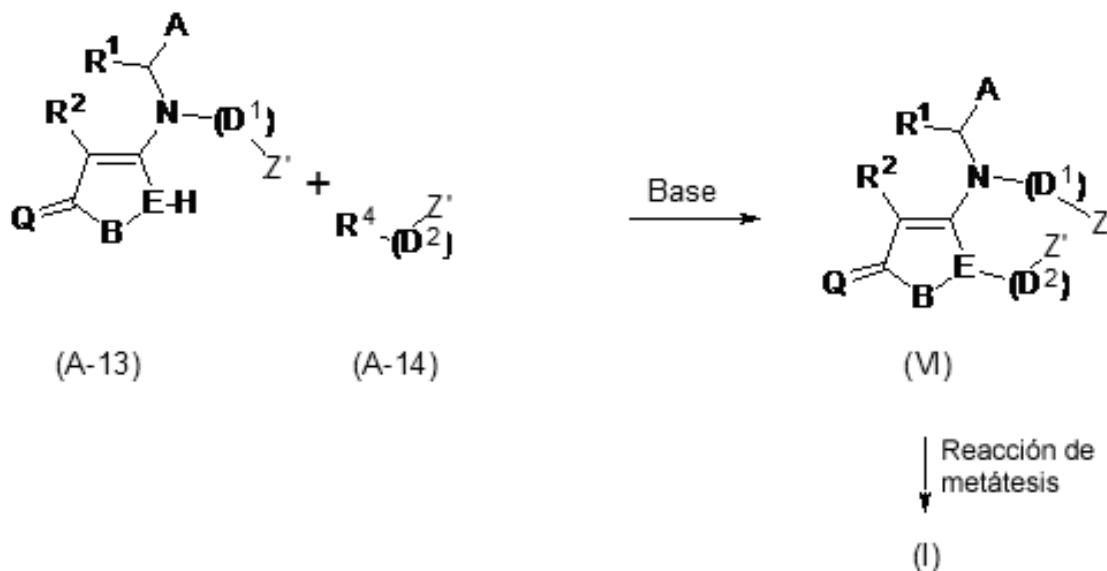
25

Los compuestos que se van a usar especialmente como sustancias de partida para la realización del procedimiento de preparación 3 según la invención se definen en general mediante la fórmula (VI).

En la fórmula (VI) A, B, E, Z', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, n, m, Q tienen el significado anteriormente mencionado para la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (VI) pueden obtenerse según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo según el procedimiento de preparación mostrado en el esquema XIV de reacción.

Esquema XIV



Compuestos de partida adecuados para la síntesis de los compuestos (A-13) son los compuestos (A-1) anteriormente mencionados en el esquema II. Compuestos de partida adicionales adecuados para la síntesis de los compuestos (A-13) son aminas secundarias (R<sup>1</sup>-CH(A)-NH-(D<sup>1</sup>)-Z'; D<sup>1</sup> = carbono dado el caso sustituido) en las que Z' representa un doble enlace C=C o triple enlace C≡C.

La reacción de los compuestos (A-13) con compuestos (A-14) insaturados se lleva a cabo según el procedimiento de preparación anteriormente mencionado en el esquema VII de reacción con formación de los precursores (VI) adecuados para la posterior reacción de metátesis.

La reacción de metátesis se conoce por la literatura y puede realizarse correspondientemente a las condiciones de reacción conocidas para ello usando catalizadores conocidos (véase por ejemplo: Van de Weghe P. y col., Current Topics Med. Chem. (2005), 5, 1461-72. Deiters, A. y col., Chem. Rev. (Washington, DC, Estados Unidos) (2004), 104, 2199-2238. Nakamura, I.; Yamamoto, Y. Chem. Rev. (Washington, DC, Estados Unidos) (2004), 104, 2127-2198).

Para ello se usan por ejemplo y preferentemente catalizadores de rutenio, que también se han dado a conocer como catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación (por ejemplo Schmidt, B. Angew. Chem, Intern. Edition (2003), 42, 4996-4999).

En general es ventajoso realizar el procedimiento de preparación 3 según la invención en presencia de diluyentes. Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal, que durante todo el procedimiento la mezcla de reacción puede agitarse bien. Como diluyentes para la realización del procedimiento 3 según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

Diluyentes preferentes para la realización del procedimiento 3 según la invención son los hidrocarburos halogenados correspondientemente al procedimiento 1 anteriormente mencionado, especialmente hidrocarburos clorados, tales como tetraetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetraclorocarbono, tricloroetano, tricloroetileno o pentacloroetano, preferentemente se usa cloruro de metileno.

La reacción de compuestos de fórmula general (IV) según el procedimiento de preparación 3 se realiza, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (IV) en presencia de catalizadores adecuados, por ejemplo catalizadores de Grubbs de segunda generación.

El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de manera especialmente preferente entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ . De manera muy especialmente preferente se trabaja a temperatura ambiente.

5 Tras finalizar la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos que se obtienen tras el procesamiento pueden purificarse de manera habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

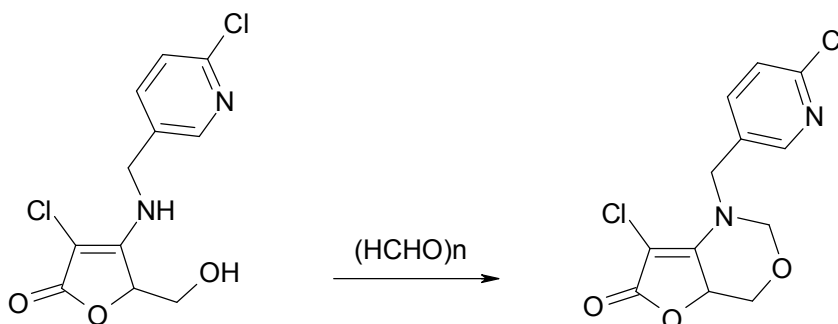
10 En una etapa de reacción posterior pueden transformarse los compuestos insaturados de fórmula general (I) ( $D^1\text{-Z-D}^2 = \text{H}_2\text{C-HC=CH-CH}_2$ ) en presencia de catalizadores de hidrogenación adecuados en compuestos saturados de fórmula (I) ( $Z = \text{H}_2\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) (véase el esquema XII).

15 Para la hidrogenación de compuestos de fórmula general (I) se usan preferentemente como catalizadores de la hidrogenación catalizadores de rodio, especialmente una mezcla de cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio(I) y trifenilfosfina.

20 Como diluyentes orgánicos inertes se usan los diluyentes mencionados en el procedimiento 1, tales como por ejemplo benceno o tolueno.

25 En caso de usar en el procedimiento 4 según la invención para la preparación de los compuestos nuevos de fórmula general (I) en una primera etapa de reacción como compuestos de fórmula (VII), por ejemplo, 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona y como compuestos de fórmula (VIII) o (IX) formaldehído o paraformaldehído, entonces puede representarse el procedimiento de preparación 4 mediante el siguiente esquema XV de reacción:

Esquema XV



30 Los compuestos que se van a usar especialmente como sustancias de partida para la realización del procedimiento de preparación 4 según la invención se definen en general mediante la fórmula (VII).

35 En la fórmula (VII) A, B, E, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $D^2$ , Q tienen el significado anteriormente mencionado para fórmula (I).

40 Los compuestos de fórmula general (VII) pueden obtenerse según los procedimientos conocidos por la literatura (por ejemplo el documento EP 0539588 A1) o según el procedimiento 1 anteriormente mencionado. El compuesto de partida usado en el procedimiento 4, 4-hidroxifuran-2(5H)-ona, puede obtenerse por ejemplo a partir de la 5-benciloximetil-4-hidroxifuran-2(5H)-ona (Aragon, D. T. y col., J. Org. Chem. 68, 3363-3365, 2003) conocida de la bibliografía por medio de desbencilación. La posterior reacción con 3-aminometil-6-cloropiridina y halogenación según uno de los procedimientos mencionados a continuación, por ejemplo con N-clorosuccinimida, conduce entonces a la 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona (véanse también los ejemplos de preparación).

45 En la fórmula (VIII) o (IX)  $R'$  A tiene el significado anteriormente mencionado para la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (VIII) o (IX) son generalmente conocidos y pueden obtenerse comercialmente.

50 En general es ventajoso realizar el procedimiento de preparación 4 según la invención en presencia de diluyentes y en presencia de un agente auxiliar de reacción ácido.

Como diluyentes para la realización del procedimiento de preparación 4 según la invención se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción anteriormente mencionados en el procedimiento 1.

Diluyentes preferentes para la realización del procedimiento de preparación 4 según la invención son, correspondientemente al procedimiento de preparación 1 anteriormente mencionado, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenzono o xileno, especialmente sin embargo benceno y tolueno. Para una mejor solubilidad pueden añadirse dado el caso también cantidades reducidas de amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida o N-metilpirrolidina, especialmente N,N-dimetilformamida.

A los coadyuvantes de reacción ácidos preferentes pertenecen los ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico, especialmente ácido para-toluenosulfónico.

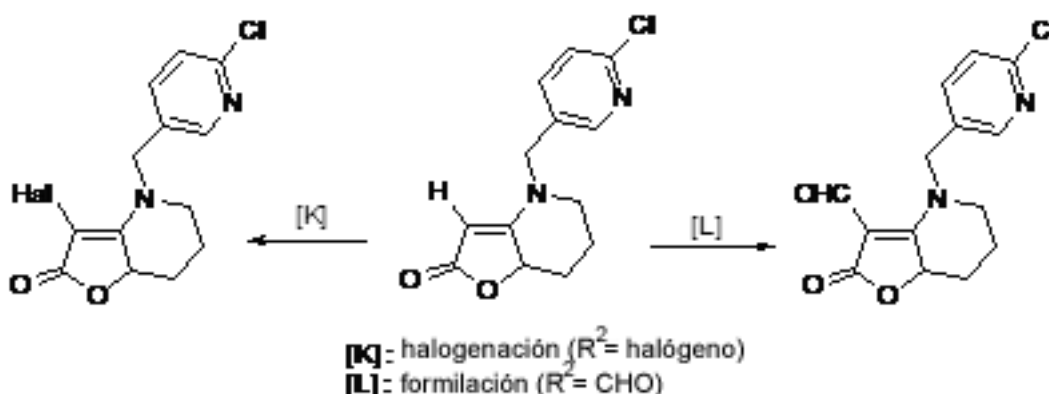
La reacción de compuestos de fórmula general (VII) según el procedimiento de preparación 4 se realiza haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (VII) con compuestos de fórmula general (VIII) o (IX) en presencia de un agente auxiliar de reacción ácido en uno de los diluyentes indicados.

El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -10 °C y +200 °C, preferentemente entre +10 °C y 180 °C, de manera especialmente preferente entre 60 °C y 140 °C. Preferentemente se trabaja en condiciones de reacción que permiten la eliminación o separación de agua, por ejemplo con ayuda de un separador de agua.

Tras finalizar la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos que se obtienen tras el procesamiento pueden purificarse de manera habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

Para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) en la que R<sup>2</sup> representa halógeno, pueden hacerse reaccionar alternativamente y según la invención también compuestos de fórmula general (I) en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno con agentes de halogenación, en presencia de coadyuvantes de reacción básicos según la etapa [K] de reacción en el esquema (XVI) de reacción.

Esquema XVI:



En los compuestos de fórmula (I) necesarios como sustancias de partida para una halogenación A, B, E, Z, Q, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado anteriormente mencionado, el sustituyente R<sup>2</sup> tiene el significado de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse también según los procedimientos 1 a 4 de preparación anteriormente mencionados.

En general es ventajoso realizar la halogenación en presencia de diluyentes. Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que durante todo el procedimiento la mezcla de reacción pueda agitarse bien. Como diluyentes para la realización de la halogenación se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

Como agentes de halogenación para la realización del procedimiento según la invención pueden usarse todos los agentes de halogenación adecuados tales como compuestos de N-halógeno.

A modo de ejemplo se mencionan para ello las N-haloaminas tales como bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluorodiazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®), N,N-dihaloaminas, amidas de ácido N-halocarboxílico, ésteres de ácido N-halocarbámico, N-halourea, N-halosulfonilamidas, N-halodisulfonilamidas, N-halosulfonilimididas tales como N-fluorobis[(trifluorometil)sulfonil]imida y diamidas de ácido N-halocarboxílico tales como N-clorofalimida, N-bromofalimida, N-yodofalimida, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), N-bromosacarina o N-

yodosuccinimida.

Los agentes de halogenación preferentes para la realización de la halogenación son las diamidas de ácido N-halocarboxílico (halógeno = bromo, cloro o yodo o 1-clorometil-4-fluorodiazonia-biciclo[2.2.2]octan-bis-(tetrafluoroborato) (Selectfluor®; véase también P. T. Nyffeler y col. *Angew. Chem.* (2004), 116, 2-23) (halógeno = flúor).

Diluyentes preferentes para la realización de la halogenación son correspondientemente al procedimiento 2 anteriormente mencionado los nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, m-clorobenzonitrilo.

Evidentemente, en el procedimiento según la invención también pueden usarse mezclas de los disolventes y diluyentes mencionados.

Los diluyentes preferentes para la realización del procedimiento de preparación según la invención son sin embargo nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo.

La halogenación de compuestos de fórmula general (I) se realiza haciéndolos reaccionar con agentes de halogenación adecuados en presencia de agentes auxiliares de reacción básicos.

El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -10 °C y +100 °C, preferentemente entre 0 °C y 60 °C, de manera especialmente preferente entre 10 °C y temperatura ambiente.

Tras finalizar la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos que se obtienen tras el procesamiento pueden purificarse de manera habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

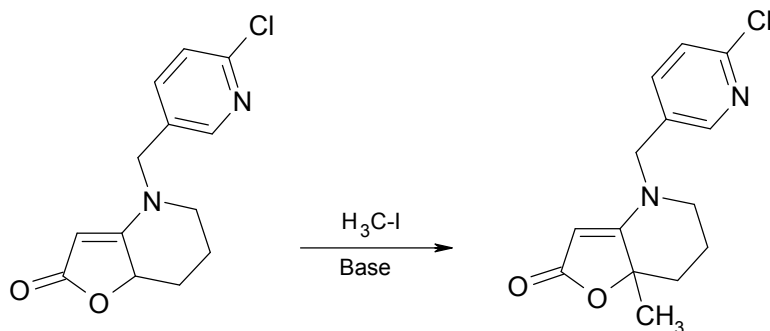
Para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) en la que R<sup>2</sup> representa formilo, pueden hacerse reaccionar alternativamente y según la invención también compuestos de fórmula general (I) en la que R<sup>2</sup> representa hidrógeno, con procedimientos adecuados, que según la etapa [L] de reacción posibilitan la introducción del grupo formilo (véase el esquema XVI de reacción y los ejemplos de preparación).

Un procedimiento adecuado para la introducción del grupo formilo es por ejemplo la reacción de Vilsmeier (véase Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, vol. VII/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, pág. 30; L. N. Ferguson *Chem. Rev.* (1946), 38, 230). En este caso pueden usarse N-metilformanilida, N-metil o N,N-dimetilformamida y cloruro de fosforilo o alternativamente N,N-dimetiltioformamida y anhídrido del ácido ftálico.

Para la etapa [L] de reacción se usa para la introducción del grupo formilo en ausencia de un diluyente orgánico inerte preferentemente una mezcla de N,N-dimetilformamida y cloruro de fosforilo (véanse también los ejemplos de preparación).

Para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) en la que E representa CH-alquilo, pueden hacerse reaccionar alternativamente y según la invención también compuestos de fórmula general (I) en la que E representa CH con agentes de alquilación adecuados en presencia de coadyuvantes básicos según el esquema (XVII) de reacción.

Esquema XVII:



50

En los compuestos de fórmula (I) necesarios como sustancias de partida para la realización de la C-alquilación A, B, E, Z, Q, D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado anteriormente mencionado, el sustituyente R<sup>2</sup> tiene el significado de

hidrógeno.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse también según los procedimientos de preparación 1 a 4 anteriormente mencionados.

5 En general es ventajoso realizar la C-alquilación en presencia de diluyentes. Los diluyentes se usan ventajosamente en una cantidad tal que durante todo el procedimiento la mezcla de reacción pueda agitarse bien. Como diluyentes para la realización de la C-alquilación se consideran todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

10 Diluyentes preferentes para la realización de la C-alquilación son éteres tales como metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, diisopropiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietil éter y poliéteres del óxido de etileno y/u óxido de propileno.

15 Evidentemente, en el procedimiento según la invención también pueden usarse mezclas de los disolventes y diluyentes mencionados.

20 Diluyentes preferentes para la realización del procedimiento según la invención son sin embargo éteres tales como metil-terc-butiléter o éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano.

La C-alquilación de compuestos de fórmula (I) se realiza mediante reacción con agentes de alquilación adecuados en presencia de agentes auxiliares de reacción básicos.

25 El tiempo de reacción asciende a de 10 minutos a 48 horas. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -100 °C y +20 °C, preferentemente entre -90 °C y 10 °C, de manera especialmente preferente entre -80 °C y 0 °C.

30 Tras terminar la reacción, se reduce toda la mezcla básica de reacción. Los productos obtenidos tras el reacondicionamiento pueden purificarse de manera habitual por cristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véase también los ejemplos de preparación).

Los compuestos de fórmula (I) pueden encontrarse dado el caso en diferentes formas polimorfas o como mezcla de diferentes formas polimorfas. Tanto los polimorfos puros como las mezclas de polimorfos son objeto de la invención y pueden usarse según la invención.

35 Los principios activos según la invención son adecuados por su buena tolerancia por las plantas, favorable toxicidad de animales de sangre caliente y buena tolerancia por el medio ambiente para la protección de plantas y órganos de plantas, para el aumento del rendimiento de la cosecha, mejora de la calidad del material de la cosecha y para el combate de parásitos animales, especialmente insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos que están presentes en la agricultura, en la horticultura, en la ganadería, en bosques, en jardines e instalaciones de recreo, en la protección de productos o materiales, así como en el sector de la higiene. Preferentemente pueden usarse como productos fitosanitarios. Son eficaces frente a las especies de sensibilidad normal y resistentes así como frente a todas o algunas fases de desarrollo. A los parásitos mencionados anteriormente pertenecen:

45 Del orden los anopluros (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinea spp.*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Trichodectes spp.*

50 De la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops spp.*, *Aculus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Argas spp.*, *Boophilus spp.*, *Brevipalpus spp.*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus spp.*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus spp.*, *Eriophyes spp.*, *Hemitarsonemus spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus spp.*, *Oligonychus spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Panonychus spp.*, *Phyllocoptura oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Rhizoglyphus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus spp.*, *Tarsonemus spp.*, *Tetranychus spp.*, *Vasates lycopersici*.

55 De la clase de los bivalvos, por ejemplo, *Dreissena spp.*

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus spp.*, *Scutigera spp.*

60 Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus spp.*, *Agelastica alni*, *Agriotes spp.*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora spp.*, *Anthonomus spp.*, *Anthrenus spp.*, *Apogonia spp.*, *Atomaria spp.*, *Attagenus spp.*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus spp.*, *Ceuthorhynchus spp.*, *Cleonus mendicus*, *Conoderus spp.*, *Cosmopolites spp.*, *Costelytra zealandica*, *Curculio spp.*, *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes spp.*, *Diabrotica spp.*, *Epilachna spp.*, *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus spp.*, *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus spp.*, *Lyctus spp.*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus spp.*, *Monochamus spp.*, *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*,

*Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.

5 Del orden de los colémbolos, por ejemplo, *Onychiurus armatus*.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

10 Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.

15

De la clase de los gasterópodos, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.

20 De la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

30 Además pueden combatirse protozoos tales como *Eimeria*.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

40 Del orden de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosiphon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Triozia* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.

60 Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Armadillidium vulgare*, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

65 Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis spp.*, *Alabama argillacea*, *Anticarsia spp.*, *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo spp.*, *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*,  
 5 *Cnaphalocerus spp.*, *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa spp.*, *Feltia spp.*, *Galleria mellonella*, *Helicoverpa spp.*, *Heliothis spp.*, *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma spp.*, *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria spp.*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria spp.*, *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris spp.*, *Plutella xylostella*, *Prodenia spp.*, *Pseudaletia*  
 10 *spp.*, *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera spp.*, *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia spp.*

Del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa spp.*,  
 15 *Leucophaea maderae*, *Locusta spp.*, *Melanoplus spp.*, *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ceratophyllus spp.*, *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los sínfilos, por ejemplo, *Scutigera immaculata*.

20 Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella spp.*, *Heliethrips spp.*, *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips spp.*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips spp.*, *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips spp.*

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

25 A los nematodos parásitos de las plantas pertenecen por ejemplo *Anguina spp.*, *Aphelenchoides spp.*, *Belonoaimus spp.*, *Bursaphelenchus spp.*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera spp.*, *Helicotylenchus spp.*, *Heterodera spp.*, *Longidorus spp.*, *Meloidogyne spp.*, *Pratylenchus spp.*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus spp.*, *Trichodorus spp.*, *Tylenchorhynchus spp.*, *Tylenchulus spp.*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema spp.*  
 30

Los compuestos según la invención también pueden usarse dado el caso en concentraciones o cantidades de aplicación determinadas como herbicidas, sustancias protectoras, reguladores del crecimiento o agentes para la mejora de las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluidos los agentes contra viroides) o como agentes contra MLO (Mycoplasma-like-organism, microorganismos de tipo micoplasma) y RLO (Rickettsia-like-organism, microorganismos de tipo Rickettsia).  
 35 También pueden usarse dado el caso como productos intermedios o de partida para la síntesis de principios activos adicionales.

Los principios activos pueden convertirse en las formulaciones habituales, tales como disoluciones, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de aceite y agua, polvos, agentes espolvoreables, pastas, polvos solubles, productos granulados solubles, productos granulados para esparcir, concentrados de suspensiones-emulsiones, sustancias naturales impregnadas de principios activos, sustancias sintéticas impregnadas de principios activos, abonos, así como encapsulaciones finas en sustancias poliméricas.

45 Estas formulaciones se producen de manera conocida, por ejemplo mediante mezclado de los principios activos con diluyentes, o sea disolventes líquidos y/o vehículos sólidos, dado el caso con el uso de agentes tensioactivos, o sea emulsionantes y/o dispersantes y/o agentes espumantes. La preparación de las formulaciones se lleva a cabo bien en instalaciones adecuadas o bien también antes o durante la aplicación.

50 Como coadyuvantes pueden encontrar uso aquellas sustancias que son adecuadas para dotar al propio producto o y/o a las preparaciones derivadas del mismo (por ejemplo, caldos de pulverización, desinfectante de semillas) de propiedades especiales, tales como propiedades técnicas determinadas y/o también propiedades biológicas especiales. Como coadyuvantes habituales se tienen en cuenta: diluyentes, disolventes y vehículos.

55 Como diluyentes son adecuados por ejemplo agua, líquidos químicos orgánicos polares y apolares por ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), de los alcoholes y polioles (que dado el caso también pueden estar sustituidos y/o esterificados, eterificados), de las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, de las aminas, amidas y lactamas simples y sustituidas (tales como N-alquilpirrolidona) y lactonas, de las sulfonas y sulfóxidos (tales como dimetilsulfóxido).  
 60

En el caso del uso de agua como diluyente, pueden usarse también por ejemplo disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos se tienen en cuenta esencialmente: compuestos aromáticos, tales como xileno, tolueno, o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobenceno, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafina,  
 65



por ejemplo fracciones de petróleo, aceites minerales y vegetales, alcoholes, tales como butanol o glicol así como sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes muy polares, tales como dimetilsulfóxido, así como agua.

5 Como vehículos sólidos se tienen en cuenta:

por ejemplo sales de amonio y polvos minerales naturales, tales como caolín, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y polvos minerales sintéticos, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos, como vehículos sólidos para productos granulados se tienen en cuenta: por ejemplo rocas naturales fraccionadas o rotas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita así como productos granulados sintéticos a partir de harinas inorgánicas y orgánicas así como productos granulados a partir de material orgánico tal como papel, serrín, cáscara de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes se tienen en cuenta: por ejemplo emulsionantes aniónicos y no ionógenos, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, por ejemplo alquilarilpoliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos así como hidrolizados de proteínas; como dispersantes se tienen en cuenta sustancias iónicas y/o no iónicas, por ejemplo de las clases de los alcohol-POE y/o POP-éteres, ésteres de ácido y/o de POP-POE, alquilaril y/o POP-POE-éteres, aductos de grasa y/o POP-POE, derivados de POE y/o POP-poliol, aductos de POE y/o de POP-sorbitan o de azúcares, alquil o aril-sulfatos, sulfonatos y fosfatos o los correspondientes aductos de PO-éteres. Además, oligómeros y polímeros adecuados, por ejemplo a partir de monómeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO y/o PO solos o en combinación con por ejemplo (poli)alcoholes o (poli)aminas. Además pueden usarse lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos así como sus aductos con formaldehído.

25 Pueden usarse en las formulaciones adhesivos tales como carboximetilcelulosa, polímeros en forma de látex, granos o en polvo sintéticos y naturales, tales como goma arábiga, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), así como fosfolípidos naturales, tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos.

30 Pueden usarse colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, azoicos y de ftalocianina metálica y oligonutrientes tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

Aditivos adicionales pueden ser aromas, aceites minerales o vegetales dado el caso modificados, ceras y nutrientes (también oligonutrientes), tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

35 Además pueden estar contenidos estabilizadores tales como estabilizadores en frío, conservantes, agentes protectores frente a la oxidación, agentes protectores frente a la luz u otros agentes que mejoran la estabilidad física y/o química.

40 Las formulaciones contienen en general entre el 0,01 y el 98 % en peso de principio activo, preferentemente entre el 0,5 y el 90 %.

45 El principio activo según la invención puede encontrarse en sus formulaciones habituales así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con otros principios activos tales como insecticidas, cebos, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, sustancias reguladoras del crecimiento, herbicidas, sustancias protectoras, abonos o productos semioquímicos.

Son asociados de mezcla especialmente favorables por ejemplo los siguientes:

**Fungicidas:**

50 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

benalaxil, benalaxil-M, bupirimat, quiralaxilo, clozilacon, dimetirimol, etirimol, furalaxilo, himexazol, metalaxilo, metalaxilo-M, ofurace, oxadixilo, ácido oxolínico

55 Inhibidores de la mitosis y la división celular

benomilo, carbendazim, dietofencarb, fuberidazol, pencicuron, tiabendazol, tiofanato metilo, zoxamida

60 Inhibidores del complejo I de la cadena respiratoria

diflumetorim

Inhibidores del complejo II de la cadena respiratoria

65

boscalid, carboxina, fenfuram, flutolanilo, furametpir, mepronilo, oxicarboxina, pentiopyrad, tfluzamida

Inhibidores del complejo III de la cadena respiratoria

- 5 azoxistrobina, ciazofamida, dimoxistrobina, enestrobina, famoxadona, fenamidon, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobin, orisastrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, trifloxistrobina

Desacoplantes

- 10 dinocap, fluazinam

Inhibidores de la producción de ATP

- 15 acetato de fentina, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, siltiofam

Inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos y proteínas.

andoprim, blastidina-S, ciprodinilo, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina hidratada, mepanipirim, pirimetanilo

- 20 Inhibidores de la transducción de señales

fenpiclonilo, fludioxonilo, quinoxifeno

Inhibidores de la síntesis de grasas y membranas

- 25 clozolinato, iprodion, procimidon, vinclozolina  
ampropilfos, ampropilfos-potasio, edifenfos, iprobenfos (IBP), isoprotilano, pirazofos  
tolclofos-metilo, bifenilo  
yodocarb, propamocarb, propamocarb-clorhidrato

- 30 Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol

fenhexamida,  
35 azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furconazol, cis-furconazol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, voriconazol, imazalilo, imazalilo sulfato, oxpoconazol, fenarimol, flurprimidol, nuarimol, pirifenox, triforina, pefurazoato, procloraz, triflumizol, viniconazol, aldiform, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, espiroxamina,  
40 naftifina, piributicarb, terbinafina

Inhibidores de la síntesis de la pared celular

- 45 bentiavalicarb, bialafos, dimetomorf, flumorf, iprovalicarb, polioxinas, polioxorim, validamicina A

Inhibidores de la biosíntesis de la melanina

capropamid, diclocymet, fenoxanilo, ftalida, piroquilon, triciclazol

- 50 Inducción de resistencia

acibenzolar-S-metilo, probenazol, tiadinilo

De varios sitios

- 55 captafol, captan, clorotalonilo, sales de cobre como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, oxina-cobre y mezcla de burdeos, diclofluanida, ditianona, dodina, base libre de dodina, ferbam, folpet, fluorofolpet, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadina, iminoctadina-albesilato, iminoctadina-triacetato, mancozeb, mancozeb, maneb, metiram, metiram zinc, propineb, polisulfuro de calcio que contiene azufre y preparados de azufre, tiram, toliifluanida, zineb, ziram  
60

De mecanismo desconocido

- 65 amibromdol, bentiazol, betoxazina, capsimicina, carvona, chinometionato, cloropicrina, cufraneb, ciflufenamida, cimoxanilo, dazomet, debacarb, diclomezina, diclorofeno, dicloran, difenzoquat, metilsulfato de difenzoquat, difenilamina,

etaboxam, ferimzone, flumetover, flusulfamida, fluopicolida, fluoroimida, hexaclorobenceno, sulfato de 8-hidroquinolina, irumamicina, metasulfocarb, metrafenona, isotiocianato de metilo, mildiomicina, natamicina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, octilina, oxamocarb, oxifentiina, pentaclorofenol y sales, 2-fenilfenol y sales, piperalina, propanosin-sodio, proquinazid, pirrolnitrina, quintozeno, tecloftalam, tecnazen, triazoxido, triclamida, zarilamida y 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonyl)-piridina, *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metil-bencenosulfonamida, 2-amino-4-metil-*N*-fenil-5-tiazolcarboxamida, 2-cloro-*N*-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarbonamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, *cis*-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, 2,4-dihidro-5-metoxi-2-metil-4-[[[1-[3-(trifluorometil)-fenil]-etiliden]-amino]-oxi]-metil]-fenil]-3H-1,2,3-triazol-3-ona (185336-79-2), 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo, 3,4,5-tricloro-2,6-piridindicarbonitrilo, 2-[[[ciclopropil[(4-metoxifenil)imino]metil]tio]metil]-alfa-(metoximetil)-benzoacetato de metilo, 4-cloro-alfa-propiniloxi-*N*-[2-[3-metoxi-4-(2-propiniloxi)fenil]etil]-benzoacetamida, (2*S*)-*N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propinil]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]-butanoamida, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-*N*-[(1*R*)-1,2,2-trimetilpropil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina, 5-cloro-*N*-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-6-(2,4,6-trifluorofenil) [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina, *N*-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloronicotinamida, *N*-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil-2,4-dicloronicotinamida, 2-butoxi-6-yodo-3-propil-benzopiranon-4-ona, *N*-{(Z)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil}-2-benzoacetamida, *N*-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzoamida, 2-[[[1-[3(1-fluoro-2-feniletil)oxi]fenil]etiliden]amino]oxi]metil]-alfa-(metoxiimino)-*N*-metil-alfaE-benzoacetamida, *N*-[2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil]-2-(trifluorometil)benzamida, *N*-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, *N*-(6-metoxi-3-piridinil)-ciclopropanocarboxamida, ácido 1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil-1H-imidazol-1-carboxílico, ácido O-[1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazol-1-carbotioico, 2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoropirimidin-4-il]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-*N*-metilacetamida.

#### Bactericidas:

25 Bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furanocarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

#### Insecticidas / acaricidas / nematocidas:

30 Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE)

carbamatos,

35 por ejemplo alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, allixicarb, aminocarb, bendiocarb, benfuracarb, bufencarb, butacarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfan, cloetocarb, dimetilan, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metam-sodio, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xilicarb, triazamato

Organofosfatos,

40 por ejemplo acefato, azametifos, azinfos (-metilo, -etilo), bromofos-etilo, bromfenvinfos(-metilo), butatofos, cadusafos, carbofenotion, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos (-metilo/-etilo), coumafos, cianofenos, cianofos, clorfenvinfos, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfona, dialifos, diazinon, diclofention, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, dioxabenzofos, disulfoton, EPN, etión, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitrotofos, fensulfotion, fentión, flupirazofos, fonofos, formotión, fosmetilan, fostiazato, heptenofos, iodofenos, iprobenfos, isazofos, isofenos, O-salicilato de isopropilo, isoxation, malatión, mecarbam, metacrifos, metamidofos, metidation, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metilo, paratión (-metilo/-etilo), fentoato, forato, fosalon, fosmet, fosfamidon, fosfocarb, foxim, pirimifos (-metilo/-etilo), profenofos, propafos, propetamfos, protiofos, protoato, piraclofos, piridafention, piridation, quinalfos, sebufos, sulfotep, sulprofos, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometon, triazofos, triclorfon, vamidotión

50 Moduladores de los canales de sodio / bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje

Piretroides,

55 por ejemplo acrinatrina, aletrina (d-*cis*-trans, d-trans), beta-ciflutrina, bifentrina, bioaletrina, isómero de bioaletrina-S-ciclopentilo, bioetanometrina, biopermetrina, biorresmetrina, clovoptrina, *cis*-cipermetrina, *cis*-resmetrina, *cis*-permetrina, cloctrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina (alfa-, beta-, teta-, zeta-), cifenotrina, deltametrina, empentrina (isómero 1*R*), esfenvalerato, etofenprox, fenflutrin, fenpropatrin, fenpiritrin, fenvalerato, flubrocitrinato, flucitrinato, flufenprox, flumetrina, fluvalinato, fubfenprox, gamma-cihalotrina, imiprotina, kadetrina, lambda-cihalotrina, metoflutrina, (*cis*-, *trans*-) permetrina, fenotrina (isómero 1*R*-*trans*), praletrina, proflutrina, protrifenbuto, pirresmetrina, resmetrina, RU 15525, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, teraletrina, tetrametrina (isómero 1*R*), tralometrina, transflutrina, ZXI 8901, piretrinas (piretrum)

DDT

65 Oxadiazinas,

- por ejemplo indoxacarb
- Semicarbazona,  
por ejemplo metaflumizon (BAS3201)
- 5 Agonistas / antagonistas del receptor de acetilcolina
- Cloronicotinilos,  
por ejemplo acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid, imidacloprid, AKD-  
10 1022, tiametoxam  
nicotinas, bensultap, cartap
- Moduladores del receptor de acetilcolina
- 15 Espinosinas,  
por ejemplo espinosad, espinetoram (XDE-175)
- Antagonistas de los canales cloruro controlados por GABA
- 20 Organoclorados,  
por ejemplo camfeclor, clordano, endosulfan, gamma-HCH, HCH, heptaclor, lindano, metoxiclor
- Fiproles,  
por ejemplo acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, vaniliprol
- 25 Activadores de los canales de cloruro
- Mectinas,  
por ejemplo abamectina, emamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, lepimectina, milbemicina
- 30 Miméticos de la hormona juvenil,  
por ejemplo diofenolan, epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tripreno
- 35 Agonistas de la ecdisona / disruptores
- Diacilhidrazinas,  
por ejemplo cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida
- 40 Inhibidores de la biosíntesis de quitina
- Benzoilureas,  
por ejemplo bistrifluron, clofluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron,  
45 novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron, triflumuron
- Buprofezina  
Ciromazina
- Inhibidores de la fosforilación oxidativa, disruptores de ATP
- 50 Diafentiuron
- Compuestos de organoestaño  
por ejemplo azociclotina, cihexatina, óxidos de fenbutatina
- 55 Desacoplantes de la fosforilación oxidativa mediante la interrupción del gradiente de proton-H
- Pirroles,  
por ejemplo clorfenapir
- 60 Dinitrofenoles,  
por ejemplo binapacirl, dinobuton, dinocap, DNOC
- Inhibidores del transporte de electrones en sitio I
- 65 METI,

por ejemplo fenazaquina, fenpiroximato, pirimidifen, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad  
hidrametilnona  
dicofol

- 5 Inhibidores del transporte de electrones en sitio II  
rotenonas
- Inhibidores del transporte de electrones en sitio III
- 10 acequinocil, fluacipirim
- Disruptores microbianos de la membrana intestinal de insectos
- 15 cepas de *Bacillus thuringiensis*
- Inhibidores de la síntesis de grasas
- 20 ácidos tetrónicos,  
por ejemplo espirodiclofeno, espiromesifeno
- ácidos tetrámicos,  
por ejemplo espirotetramato
- 25 carboxamidas,  
por ejemplo flonicamida
- Agonistas octopaminérgicos,  
por ejemplo amitraz
- 30 Inhibidores de la ATPasa estimulada por magnesio,  
propargitas  
análogos de nereistoxina,
- 35 por ejemplo hidrógenooxalato de tiociclám, tiosultap-sodio
- Agonistas del receptor de rianodina,
- 40 dicarboxamidas de ácido benzoico,  
por ejemplo flubendiamida
- Antranilamidas,
- 45 por ejemplo rinaxipir (3-bromo-*N*-{4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida)
- Compuestos biológicos, hormonas o feromonas
- 50 *azadiractina*, *Bacillus spec.*, *Beauveria spec.*, *Codlemone*, *Metarrhizium spec.*, *Paecilomyces spec.*, *Thuringiensin*, *Verticillium spec.*
- Principios activos con mecanismos desconocidos o no específicos
- 55 Fumigantes,  
por ejemplo fosfuros de aluminio, bromuro de metilo, fluoruro de sulfurilo
- Inhibidores de la nutrición,  
por ejemplo criolita, flonicamid, pimetrozina
- 60 Inhibidores del crecimiento de ácaros,  
por ejemplo clofentezina, etoxazol, hexitiazox
- Amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, buprofezina, quinometionat, clordimeform, clorobenzilato, cloropicrina, clotiazoben, ciclopreno, ciflumetofeno, diciclanil, fenoxacrim, fentripanilo, flubenzimina,
- 65

flufenimer, flutenzina, gosiplure, hidrametilnona, japonilura, metoxadiazona, queroseno, piperonilbutóxido, oleato de potasio, piridalilo, sulfluramid, tetradifon, tetrasul, triaraten, verbutin

5 También es posible una mezcla con otros principios activos conocidos, tales como herbicidas, abonos, reguladores del crecimiento, sustancias protectoras, productos semioquímicos o también con agentes para mejorar las propiedades de las plantas.

10 Los principios activos según la invención pueden encontrarse además en el caso de su uso como insecticidas en sus formulaciones habituales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezcla con sinergistas. Los sinergistas son compuestos, mediante los que se aumenta la acción de los principios activos sin que el sinergista añadido deba ser eficaz activo por sí mismo.

15 Los principios activos según la invención además pueden encontrarse en el caso de su uso como insecticidas en sus formulaciones habituales en el comercio así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones en mezclas con sustancias inhibitoras que disminuyen la descomposición del principio activo tras la aplicación en el entorno de la planta, sobre la superficie de las partes de las plantas o en tejidos vegetales.

20 El contenido en principio activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones habituales en el comercio puede variar en amplios intervalos. La concentración de principio activo de las formas de aplicación puede ser desde el 0,0000001 hasta el 95 % en peso de principio activo, preferentemente entre el 0,00001 y el 1 % en peso.

La aplicación se realiza de una manera habitual ajustada a las formas de aplicación.

25 Según la invención, pueden tratarse todas las plantas y partes de las plantas. Por plantas se entiende a este respecto todas las plantas y poblaciones de las plantas, tales como plantas de cultivo o plantas silvestres deseadas y no deseadas (incluidas las plantas de cultivo que están presentes de manera natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de mejora y optimización o mediante procedimientos biotecnológicos y de tecnología genética o combinaciones de estos procedimientos, incluidas las plantas transgénicas e incluidas las variedades de plantas que no pueden protegerse o que pueden protegerse mediante el derecho de protección de las variedades. Por partes de las plantas debe entenderse todas las partes aéreas y subterráneas y órganos de las plantas, tales como brote, hoja, flor y raíz, mencionándose a modo de ejemplo las hojas, acículas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semillas así como raíces, tubérculos y rizomas. A las partes de las plantas pertenece también el material de cosecha así como material de proliferación generativa y vegetativa, por ejemplo plantones, tubérculos, rizomas, esquejes y semillas.

40 El tratamiento según la invención de las plantas y partes de las plantas con los principios activos se realiza directamente o mediante la acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, espolvoreado, unción, inyección y en el caso de material de proliferación, especialmente en el caso de semillas, además mediante recubrimiento de una capa o de múltiples capas.

45 El tratamiento según la invención de las plantas y partes de las plantas con las combinaciones de principios activos se realiza directamente o mediante la acción sobre su entorno, hábitat o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, espolvoreado, unción, inyección y en el caso de material de proliferación, especialmente en el caso de semillas, además mediante la envoltura de una capa o de múltiples capas.

50 Son especialmente adecuadas las mezclas según la invención para el tratamiento de semillas. A este respecto se mencionan preferentemente las combinaciones según la invención mencionadas anteriormente como preferentes o especialmente preferentes. Así, se produce una gran parte del daño originado por los parásitos en las plantas de cultivos ya mediante la infestación de las semillas durante el almacenamiento y tras la introducción de la semilla en el suelo así como durante e inmediatamente después de la germinación de las plantas. Esta fase es especialmente crítica, dado que las raíces y los brotes de las plantas en crecimiento son especialmente sensibles y ya un pequeño daño puede conducir a la muerte de toda la planta. Por tanto existe especialmente un gran interés en proteger la semilla y la planta germinada mediante el uso de productos adecuados.

60 La lucha contra parásitos mediante el tratamiento de la semilla de las plantas se conoce desde hace tiempo y es objeto de continuas mejoras. No obstante, con el tratamiento de semillas se originan una serie de problemas que no siempre pueden resolverse de manera satisfactoria. Así, es deseable desarrollar procedimientos para proteger la semilla y la planta germinante, que hagan innecesaria la aplicación adicional de agentes fitosanitarios tras la siembra o tras la emergencia de las plantas. Además es deseable optimizar la cantidad del principio activo usado, para proteger la semilla y la planta germinada ante la infestación por parásitos del mejor modo posible, pero sin dañar la propia planta mediante el principio activo usado. Especialmente, los procedimientos para el tratamiento de semillas deben incluir también las propiedades insecticidas intrínsecas de las plantas transgénicas, para conseguir una

protección óptima de la semilla y también de la planta en germinación con un coste mínimo de agentes fitosanitarios.

Por tanto, la presente invención se refiere también especialmente a un procedimiento para proteger las semillas y las plantas en germinación frente a la infestación por parásitos, tratándose la semilla con un agente según la invención.

5 La invención se refiere también al uso de los agentes según la invención para el tratamiento de semillas para proteger a la semilla y la planta que crece de la misma frente a los parásitos. Además, la invención se refiere a semillas, que se han tratado con un agente según la invención para la protección frente a los parásitos.

10 Una de las ventajas de la presente invención es que debido a las propiedades sistémicas especiales de los agentes según la invención, el tratamiento de la semilla con estos agentes no solo protege la propia semilla frente a las plagas, sino también las plantas que nacen de la misma tras la emergencia. De esta manera puede suprimirse el tratamiento directo del cultivo en el momento de la siembra o poco después.

15 Otra ventaja radica en el aumento sinérgico de la acción insecticida de los agentes según la invención con respecto al principio activo individual insecticida, que supera la acción que ha de esperarse de los dos principios activos si se aplican por separado. También es ventajoso el aumento sinérgico de la acción insecticida de los agentes según la invención con respecto al principio activo insecticida, que supera la acción que ha de esperarse del principio activo si se aplica por separado. Con esto se permite una optimización de la cantidad de los principios activos usados.

20 De la misma manera debe observarse como ventajoso que puedan usarse las mezclas según la invención especialmente también en el caso de semillas transgénicas, siendo idóneas las plantas que crecen de estas semillas para la expresión de una proteína dirigida contra las plagas. Mediante el tratamiento de tales semillas con los agentes según la invención pueden combatirse ya determinadas plagas mediante la expresión por ejemplo de la proteína insecticida, y además preservarse de daños mediante los productos según la invención.

25 Los agentes según la invención son adecuados para proteger las semillas de cualquier tipo de planta tal como ya se ha mencionado anteriormente, que se utilice en la agricultura, en el invernadero, en los bosques o en la horticultura. A este respecto se trata especialmente de semillas de maíz, cacahuete, canola, colza, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera), arroz, mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patata o verduras (por ejemplo tomates, coles). Igualmente, los productos según la invención son adecuados para el tratamiento de la semilla de plantas de frutas y verduras tal como ya se mencionó anteriormente. Tiene significado especial el tratamiento de la semilla de maíz, soja, algodón, trigo y canola o colza.

35 Tal como ya se mencionó anteriormente, también tiene un significado especial el tratamiento de semillas transgénicas con un agente según la invención. A este respecto, se trata de la semilla de plantas que por regla general contienen al menos un gen heterólogo que controla la expresión de un polipéptido con propiedades insecticidas especiales. A este respecto, los genes heterólogos en semillas transgénicas pueden provenir de microorganismos tales como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. La presente invención es especialmente adecuada para el tratamiento de semillas transgénicas que contienen al menos un gen heterólogo que proviene de *Bacillus sp.* y cuyo producto génico presenta una actividad contra el taladro del maíz y/o gusano de la raíz de maíz. De manera especialmente preferente se trata a este respecto de un gen heterólogo, que proviene de *Bacillus thuringiensis*.

45 En el contexto de la presente invención se aplica sobre la semilla el agente según la invención solo en una formulación adecuada. Preferentemente se trata la semilla en un estado en el que es estable de tal modo que no se produce ningún daño en el caso del tratamiento. En general puede tener lugar el tratamiento de la semilla en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Habitualmente se usa la semilla que se separó de la planta y se liberó de tubérculos, cáscaras, tallos, envolturas, pelos o carne de fruta.

50 En general, en el caso del tratamiento de la semilla debe prestarse atención a que la cantidad del producto según la invención y/o sustancias adicionales aplicadas sobre la semilla se seleccione de tal manera que la germinación de la semilla no se vea afectada o no se dañe la planta que nace de la misma. Esto debe tenerse en cuenta sobre todo en el caso de principios activos que pueden presentar efectos fitotóxicos en cantidades de aplicación determinadas.

55 Tal como se mencionó ya anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferente se tratan las clases de plantas y tipos de plantas obtenidas que están presentes de manera natural o mediante procedimientos de cultivo biológicos convencionales, tales como cruce o fusión de protoplastos, así como su partes. En otra forma de realización preferente se tratan plantas y variedades de plantas transgénicas, que se obtuvieron mediante procedimientos de tecnología genética dado el caso en combinación con procedimientos convencionales (microorganismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos "partes" o "partes de las plantas" o "partes de plantas" se explicaron anteriormente.

65 De manera especialmente preferente se tratan según la invención plantas de las variedades de plantas habituales en el comercio o que se usan en la práctica respectivamente. Por variedades de plantas se entiende las plantas con nuevas propiedades ("rasgos") que se han seleccionado tanto mediante cultivo selectivo convencional, mediante

mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinantes. Estas pueden ser tipos, bio y genotipos.

Según las especies de plantas o variedades de plantas, su ubicación y condiciones de crecimiento (suelos, clima, periodo de vegetación, nutrición) pueden producirse también mediante el tratamiento según la invención efectos ("sinérgicos") superaditivos. Así son posibles, por ejemplo, bajas cantidades de aplicación y/o ampliaciones del espectro de acción y/o un aumento de la acción de las sustancias o agentes que pueden usarse según la invención, crecimiento de las plantas mejorado, tolerancia elevada frente a altas o bajas temperaturas, tolerancia elevada frente a la sequedad o frente al porcentaje de humedad o la salinidad del suelo, capacidad de florecer elevada, cosecha simplificada, aceleración de la madurez, mayor preparación de la cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de la cosecha, mayor estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de la cosecha, que superan los efectos que han de esperarse en realidad.

A las plantas o variedades de plantas (obtenidas por tecnología genética) transgénicas que han de tratarse según la invención preferentes pertenecen todas las plantas que se obtuvieron mediante la modificación por tecnología genética de material genético que confiere a las plantas propiedades ("rasgos") valiosas especialmente ventajosas. Ejemplos de tales propiedades son crecimiento de las plantas mejorado, tolerancia elevada frente a altas o bajas temperaturas, tolerancia elevada frente a la sequedad o frente al porcentaje de humedad o la salinidad del suelo, capacidad de florecer elevada, cosecha simplificada, aceleración de la madurez, mayor preparación de la cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de la cosecha, mayor estabilidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de la cosecha. Ejemplos especialmente destacados y adicionales de tales propiedades son elevada defensa de las plantas frente a las plagas microbianas y animales, tales como frente a insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus así como una tolerancia elevada de las plantas frente a principios activos herbicidas determinados. Como ejemplos de las plantas transgénicas se mencionan plantas de cultivo importantes, tales como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, remolacha azucarera, tomates, guisantes y otros tipos de verduras, algodón, tabaco, colza, así como plantas de fruta (con las frutas manzana, peras, cítricos y uvas), destacándose especialmente maíz, soja, patata, algodón, tabaco y colza. Como propiedades ("rasgos") se destacan especialmente la elevada defensa de las plantas frente a insectos, arácnidos, nematodos y caracoles mediante toxinas que se producen en las plantas, especialmente aquéllas que se generan mediante el material genético de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo mediante los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF así como sus combinaciones) en las plantas (en lo sucesivo "plantas Bt"). También como propiedades ("rasgos") se destacan especialmente la elevada defensa de las plantas frente a hongos, bacterias y virus mediante resistencia adquirida sistémica (SAR), sistemina, fitoalexina, desencadenantes así como genes de resistencia y toxinas y proteínas expresadas correspondientes. Además como propiedades ("rasgos") se destacan especialmente la elevada tolerancia de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas, por ejemplo imidazolinonas, sulfonilureas, glifosatos o fosfotricina (por ejemplo gen "PAT"). Los genes que confieren en cada caso las propiedades ("rasgos") deseadas también pueden existir en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de "plantas Bt" se mencionan las variedades de maíz, las variedades de algodón, las variedades de soja y las variedades de patata, que se venden bajo las denominaciones comerciales YIELD GARD® (por ejemplo maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo maíz), StarLink® (por ejemplo maíz), Bollgard® (algodón), NuCotn® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos de plantas tolerantes a herbicidas se mencionan las variedades de maíz, las variedades de algodón y las variedades de soja, que se venden bajo las denominaciones comerciales Roundup Ready® (tolerancia frente a glifosatos, por ejemplo maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia frente a fosfotricina, por ejemplo colza), IMI® (tolerancia frente a imidazolinonas) y STS® (tolerancia frente a sulfonilureas, por ejemplo maíz). Como plantas resistentes a herbicidas (cultivadas de manera convencional para la tolerancia a herbicidas) también se mencionan las variedades que se comercializan bajo la denominación Clearfield® (por ejemplo maíz). Naturalmente, estas afirmaciones también valen para las variedades de plantas desarrolladas en el futuro o venideras en el mercado en un futuro con estas o propiedades ("rasgos") genéticas desarrolladas en un futuro.

Las plantas enumeradas pueden tratarse según la invención de manera especialmente ventajosa con los compuestos de fórmula general I o las mezclas de principios activos según la invención. Los intervalos de preferencia dados anteriormente en el caso de principios activos o mezclas valen también para el tratamiento de estas plantas. Se destaca especialmente el tratamiento de las plantas con los compuestos o mezclas enumerados de manera especial en el presente texto.

Los principios activos según la invención no actúan sólo contra los parásitos de plantas, de la higiene y de productos, sino también en el sector de la veterinaria contra parásitos animales (ecto y endoparásitos) tales como garrapatas duras, garrapatas de piel, ácaros de sarna, trombicúridos, moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, malúfagos de pelo, malúfagos de plumas y pulgas. A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*

Del orden de los malófagos y los subórdenes Amblycera y Ischnocera, por ejemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola*



spp.

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

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

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

15 Del orden de los blatáridos, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.*

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

20 Del orden de los actínidos (Prostigmata) y de los acarídeos (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletia spp.*, *Myobia spp.*, *Psorergates spp.*, *Demodex spp.*, *Trombicula spp.*, *Listrophorus spp.*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *Caloglyphus spp.*, *Hypodectes spp.*, *Pterolichus spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*

25 Los principios activos según la invención de fórmula (I) también son adecuados para combatir artrópodos que afectan a los animales útiles agropecuarios, tales como por ejemplo ganado vacuno, ganado ovino, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, otros animales domésticos tales como por ejemplo perros, gatos, pájaros de jaula, peces de acuarios así como los denominados animales para experimentación, tales como por ejemplo hámsteres, cobayas, ratas y ratones. Mediante la lucha contra estos artrópodos deben disminuirse las muertes y las pérdidas de rendimiento (en el caso de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.) de tal modo que es posible una cría de animales fácil y económica.

35 La aplicación de los principios activos según la invención se produce en el sector veterinario y en el caso de la tenencia de animales de manera conocida mediante la administración enteral en forma de por ejemplo comprimidos, cápsulas, brebajes, rociados, productos granulados, pastas, bolos, del procedimiento de alimentación directa, de supositorios, mediante administración por vía parenteral, tal como por ejemplo mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal entre otros), implantes, mediante aplicación por vía nasal, mediante aplicación por vía dérmica en forma de, por ejemplo, inmersión o baños (sumersión), pulverizado (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en la cruz), de lavado, de espolvoreado, así como con ayuda de cuerpos moldeados que contienen principios activos, tales como collares, marcas en la oreja, marcas en el rabo, bandas en las extremidades, ronzales, dispositivos de marcado, etc.

45 En el caso de la aplicación para el ganado, aves, animales domésticos etc., pueden aplicarse los principios activos de fórmula (I) como formulaciones (por ejemplo polvos, emulsiones, productos que pueden fluir), que contienen los principios activos en una cantidad de desde el 1 hasta el 80 % en peso, directamente o tras la dilución de 100 a 10.000 veces, o usarse como baño químico.

50 Además se encontró que los compuestos según la invención muestran una alta acción insecticida frente a insectos que destruyen materiales técnicos.

A modo de ejemplo y preferentemente (pero sin limitación) se mencionan los insectos siguientes:

55 Coleópteros tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Trypodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.*, *Dinoderus minutus*;

60 Himenópteros tales como *Sirex juvenicus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus*, *Urocerus augur*;

Termitas tales como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptoterms brevis*, *Heteroterms indicola*, *Reticuliterms flavipes*, *Reticuliterms santonensis*, *Reticuliterms lucifugus*, *Mastoterms darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis*, *Coptoterms formosanus*;

65

Lepismátidos tales como *Lepisma saccharina*.

5 Por materiales técnicos se entiende en el presente contexto materiales inanimados, tales como preferentemente plásticos, adhesivos, pegamentos, colas, papel y cartón, piel, madera, productos del procesamiento de la madera y pinturas.

Los productos listos para la aplicación pueden contener dado el caso además otros insecticidas y dado el caso además uno o varios fungicidas.

10 Con respecto a los asociados de mezcla adicionales posibles se remite a los insecticidas y fungicidas mencionados anteriormente.

15 Al mismo tiempo, los compuestos según la invención pueden usarse para la protección de objetos frente al desarrollo de vegetación, especialmente de cascotes, tamices, redes, construcciones, instalaciones de muelles e instalaciones de señalización que están en contacto con agua marina o agua salobre.

Además, los compuestos según la invención pueden usarse solos o en combinación con otros principios activos como producto anti-incrustación.

20 Los principios activos son adecuados también para combatir plagas animales en la protección doméstica, higiénica y de provisiones, especialmente de insectos, arácnidos y ácaros que se encuentran en espacios cerrados, tales como por ejemplo viviendas, salas de fábricas, oficinas, cabinas de vehículos y similares. Pueden usarse para combatir estos parásitos solos o en combinación con otros principios activos y coadyuvantes en productos insecticidas domésticos. Son eficaces frente a las clases resistentes y sensibles así como frente a todas las fases de desarrollo.  
25 A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los escorpiones, por ejemplo, *Buthus occitanus*.

30 Del orden de los acarinos, por ejemplo, *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Bryobia ssp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Glyciphagus domesticus*, *Ornithodoros moubat*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Trombicula alfreddugesi*, *Neutrombicula autumnalis*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides forinae*.

Del orden de las arañas, por ejemplo, *Aviculariidae*, *Araneidae*.

35 Del orden de los opiliones, por ejemplo, *Pseudoscorpiones chelifer*, *Pseudoscorpiones cheiridium*, *Opiliones phalangium*.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

40 Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*, *Polydesmus spp.*

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus spp.*

45 Del orden de los zigentomas, por ejemplo, *Ctenolepisma spp.*, *Lepisma saccharina*, *Lepismodes inquilinus*.

Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Blattella asahinai*, *Leucophaea maderae*, *Panchlora spp.*, *Parcoblatta spp.*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Supella longipalpa*.

50 Del orden de los saltatorios, por ejemplo, *Acheta domesticus*.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

55 Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Kaloterms spp.*, *Reticuliterms spp.*

Del orden de los psocópteros, por ejemplo, *Lepinatus spp.*, *Liposcelis spp.*

60 Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Anthrenus spp.*, *Attagenus spp.*, *Dermestes spp.*, *Latheticus oryzae*, *Necrobia spp.*, *Ptinus spp.*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*.

65 Del orden de los díperos, por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles spp.*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Drosophila spp.*, *Fannia canicularis*, *Musca domestica*, *Phlebotomus spp.*, *Sarcophaga carnaria*, *Simulium spp.*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Achroia grisella*, *Galleria mellonella*, *Plodia interpunctella*, *Tinea cloacella*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*.

- 5 Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Camponotus herculeanus*, *Lasius fuliginosus*, *Lasius niger*, *Lasius umbratus*, *Monomorium pharaonis*, *Paravespula spp.*, *Tetramorium caespitum*.

- 10 Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pemphigus spp.*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*.

- 15 Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Rhodinus prolixus*, *Triatoma infestans*.

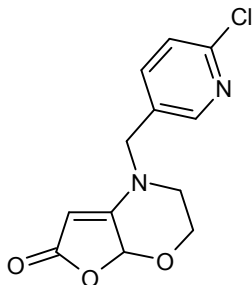
La aplicación en el campo de los insecticidas domésticos tiene lugar solo o en combinación con otros principios activos adecuados tales como ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, reguladores del crecimiento o principios activos de otras clases de insecticidas conocidos.

- 20 La aplicación tiene lugar en aerosoles, medios de pulverización sin presión, por ejemplo pulverizadores atomizadores y de bombeo, nebulizadores, generadores de niebla, espumas, geles, productos vaporizadores con placas de vaporización de celulosa o plástico, vaporizadores de líquidos, vaporizadores de membrana y gel, vaporizadores con propulsores, sistemas de vaporización sin energía o pasivos, papeles para polillas, bolsitas para polillas y geles para polillas, como productos granulados o polvos, en cebos para esparcir o estaciones de cebo.

### Ejemplos de preparación:

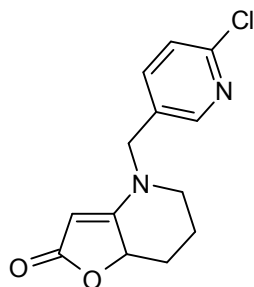
#### Procedimiento 1

- 30 Ejemplo I-1 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[2,3-b][1,4]oxazin-6(4aH)-ona



- 35 A una mezcla de 0,6 ml (1,50 mmol) de una disolución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano y 3 ml de tetrahidrofurano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añade una disolución también enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 202 mg (0,75 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-hidroxi)etilamino]furan-2(5H)-ona (II-1) en 7 ml de tetrahidrofurano. Tras una agitación durante 20 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añaden en porciones 39  $\mu\text{l}$  (0,75 mmol) de bromo y se agita durante 30 min adicionales a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tras añadir una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada se calienta hasta temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Tras purificar el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (95:5) se obtienen 67 mg (32 % de la teoría) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[2,3-b][1,4]oxazin-6(4aH)-ona.

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,16 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,19 (d, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).

**Ejemplo I-2** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona

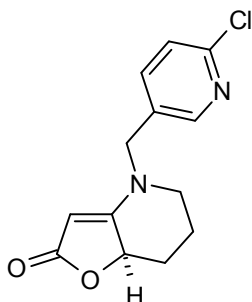
5 Se disuelven 31,55 g (80,36 mmol) de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]](3-yodopropil)amino]furan-2(5H)-ona (II-3) en 900 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden 42,19 ml (84,38 mmol) de una disolución 2,0 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano. Tras una agitación durante 10 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Tras añadir 20 ml de metanol se concentra a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo proporciona 18,05 g (el 85 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,48 (m, 1 H), 1,85-2,00 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,76(dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

15 Separación de enantiómeros de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro [3,2-b]piridin-2(4H)-ona (ejemplo I-2) mediante HPLC preparativa en una fase quiral.

**Ejemplo I-3** Determinación de la estructura por rayos X:

20



25 Se obtuvieron los cristales adecuados para la determinación de la estructura por rayos X mediante cristalización en acetona. La determinación de las constantes de red y el registro de las intensidades de reflexión se llevaron a cabo con un difractor Siemens P4. La resolución de la estructura se produjo con ayuda de procedimientos directos (Sistema de programa SHELXTL versión 5.10). El refinamiento de la estructura se produjo con el programa SHELXTL versión 6.10 con respecto a  $F^2$ .

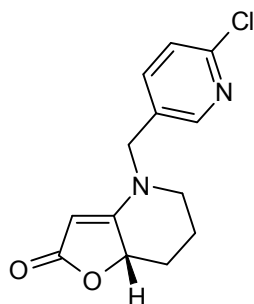
30 Datos de cristal y refinamiento de la estructura:

30	Fórmula empírica	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	
	Masa molar	264,70	
35	Temperatura	153 K	
	Longitud de onda	0,71073 Å	
	Sistema cristalino	monoclínico	
40	Grupo espacial	$P2_1$	
	Dimensiones celulares	$a = 5,4002(2)\text{ Å}$	$\alpha = 90^{\circ}$ ,

45 (continuación)

	$b = 8,9237(3) \text{ \AA}$	$\beta = 96,8250(10)^\circ,$
	$c = 13,0576(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ,$
5	Volumen celular	624,78(4) $\text{\AA}^3$
	Unidades de fórmula por célula Z	2
10	Densidad (calculada)	1,407 $\text{Mg/m}^3$
	Coefficiente de absorción	0,301 $\text{mm}^{-1}$
	F(000)	276
15	Medidas del cristal	0,04 x 0,20 x 0,25 $\text{mm}^3$
	Intervalo teta para recogida de datos	de 1,57 a 31,49°,
20	Intervalo de índices	-7<=h<=7, -13<=k<=13, -19<=l<=19
	Reflexiones medidas	9509
	Reflexiones independientes	3964 [R(int) = 0,0363]
25	Totalidad hasta teta = 31,49°	96,6 %
	Corrección de absorción	SADABS (Bruker-AXS)
30	Procedimiento de refinamiento	Cuadrados más pequeños de matriz completa en F <sup>2</sup>
	Datos / Limitaciones / Parámetros	3964 / 1 / 173
	Bondad de ajuste en F2	1,003
35	Índices R definitivos [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0443, wR2 = 0,1084
	Valores R (todos los datos)	R1 = 0,0478, wR2 = 0,1106
40	Mayor máximo y mínimo	0,256 y -0,387 e, $\text{\AA}^{-3}$

**Ejemplo I-4**

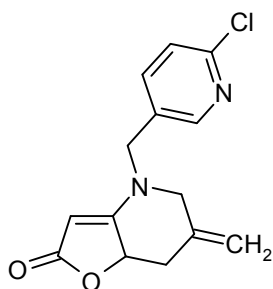


45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.59 (m, 1 H), 1.85-2.05 (m, 2 H), 2.44 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 4.16 (d, 1 H), 4.36 (d, 1 H), 4.74 (dd, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 8.31 (d, 1 H).

**Procedimiento 2**

50

**Ejemplo I-5** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona

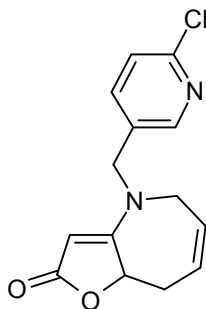


Se agitan 540 mg (1,55 mmol) de 5-[2-({[(6-cloropiridin-3-il)metil]amin}metil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (III-1) en 20 ml de ácido acético durante 2 horas a 100 °C. Tras concentrar la mezcla de reacción a vacío se absorbe con diclorometano y se lava con agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lava la fase orgánica combinada con disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y a su vez se extrae la fase acuosa (disolución de hidróxido de sodio) dos veces con diclorometano. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Tras purificar el residuo mediante recristalización en acetato de etilo se obtienen 407 mg (el 94 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,26 (td, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,81 (dd, 1 H), 5,03 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

### 15 Procedimiento 3

#### Ejemplo I-6 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona

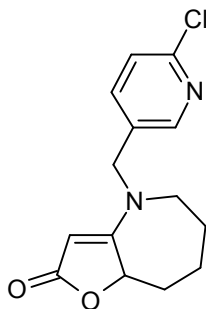


Se disuelven 40 mg (0,13 mmol) de 5-alil-4-{alil[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amin]furan-2(5H)-ona (VI-1) en 4 ml de diclorometano, se añaden 11 mg (0,013 mmol) de catalizador de Grubbs de 2ª generación y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La concentración a vacío y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo proporcionan 29 mg (el 80 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,38 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,38 (dd, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 5,31 (dd, 1 H), 5,67 (m, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

30

#### Ejemplo I-7 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,6,7,8,8a-hexahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona

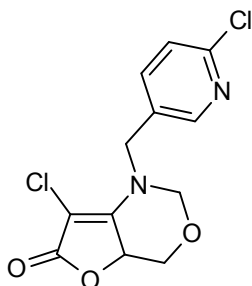


Se disuelven 10 mg (0,036 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona (I-6) en 10 ml de tolueno, se añaden 5 mg (0,005 mmol) de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) y 4 mg (0,015 mmol) de trifenilfosfina y se hidrogena durante 24 horas a 300 KPa de hidrógeno a 110-120 °C. Se filtra y se concentra el filtrado a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (de 2:1 a 4:1) proporciona 8 mg (el 79 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,6,7,8a-hexahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,40 (m, 1 H), 1,51-1,70 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 3,24 (dd, 1 H), 3,40 (dd, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,95 (dd, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

#### Procedimiento 4

##### Ejemplo I-8 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[4,5-d][1,3]oxazin-5(3aH)-ona



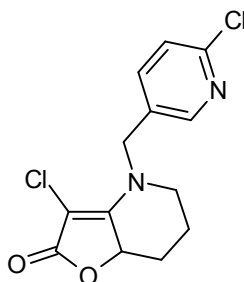
Se disponen 139,0 mg (0,48 mmol) 2-cloro-5-hidroximetil-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (VII-1) en una mezcla de 34,75 ml de tolueno y 5 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) y se añaden 173,2 mg (5,76 mmol) de paraformaldehído y 20,8 mg (0,11 mmol) de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado. A continuación se calienta la mezcla de reacción aproximadamente durante 18 horas con agitación a temperatura de reflujo en el separador de agua. Tras concentrar la fase orgánica a vacío se purifica el residuo restante por medio de HPLC preparativa (neutral). Se obtienen 54 mg (el 33 % del valor teórico) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[4,5-d][1,3]oxazin-5(3aH)-ona.

EM-CL ( $m/z$ ): 301 ( $M^+$ )  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$  (301,1)

RMN- $^{13}\text{C}$  con desacoplamiento RMN de  $^1\text{H}$ . (DMF- $d_7$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 49,2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 66,3 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ); 70,8 ( $\text{O-CH}$ ), 78,9 ( $\text{N-CH}_2\text{-O}$ ); 85,0 ( $=\text{C-Cl}$ ); 133,6 ( $\text{C-Pi}$ ); 125,1, 139,3, 149,6 ( $\text{CH-Pi}$ ); 150,7 ( $\text{C-Cl-Pi}$ ); 158,9 ( $=\text{C}$ ); 169,5 ( $\text{CO-O}$ ).

#### Halogenación ( $R^2 = \text{halógeno}$ )

##### Ejemplo I-9 3-cloro-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



Se disuelven 524 mg (1,98 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2) en 20 ml de acetonitrilo y se añaden a temperatura ambiente 414  $\mu\text{l}$  (2,97 mmol) de trietilamina y 317 mg (2,37 mmol) de *N*-clorosuccinimida. Tras una hora de agitación se concentra toda la mezcla básica de reacción a vacío. Se suspende el residuo en diclorometano, se lava sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N, dos veces con disolución de hidróxido de sodio 1 N y disolución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Tras concentrar la fase orgánica a vacío y purificar el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (2:1) se obtienen 430 mg (el 72 % del valor teórico) de 3-cloro-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-

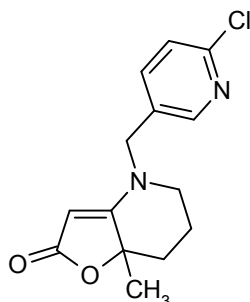
tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,53 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 4,79 (d, 1 H), 4,83 (dd, 1 H), 4,96 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).

5

**C-alkilación ( $\text{R}^3 = \text{alquilo}$ )**

**Ejemplo I-10** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7a-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



10

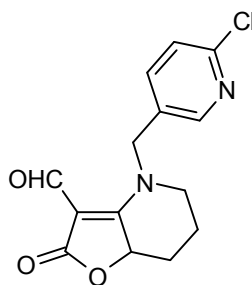
Se disuelven 43 mg (0,16 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2) en 2,5 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añaden 96  $\mu\text{l}$  (0,16 mmol) de una disolución de 1,7 M de *tert*-butil-litio en pentano. Tras 30 minutos de agitación a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añaden 15  $\mu\text{l}$  (0,24 mmol) de yoduro de metilo, se agita 30 min más a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se calienta hasta temperatura ambiente y se agita 3 horas más a temperatura ambiente. La concentración a vacío y purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo proporcionan 16 mg (el 35 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7a-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

15

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,57 (s, 3 H), 1,81 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 4,05 (d, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

**Formilación ( $\text{R}^2 = \text{CHO}$ )**

25 **Ejemplo I-11** 3-formil-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



30

Se disponen 1,89 ml (24,56 mmol) de *N,N*-dimetilformamida y 0,28 ml (3,02 mmol) de cloruro de fosforilo con enfriamiento con hielo y tras una hora se añaden 500 mg (1,89 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2). Después se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente se basifica la mezcla de reacción con carbonato de sodio, se filtra la materia sólida precipitada y se lava con agua. Se obtienen 0,33 g (el 56 % del valor teórico) de 3-formil-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

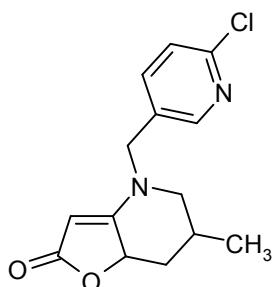
35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,45 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 4,78 (dd, 1 H), 5,45 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

40

**Ejemplo I-12** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona





Se disuelven 150,0 mg (0,54 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (véase I-5) en 75 ml de tolueno, se añaden 40 mg (0,043 mmol) de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) y 15 mg (0,057 mmol) de trifenilfosfina y se hidrogena durante 10 horas a 300 kPa de hidrógeno a 110-120 °C. Se filtra y concentra el filtrado a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo : ciclohexano (de 2:1 a 4:1) proporciona los dos diastereómeros posibles de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 85 mg (el 56 % del valor teórico) de diastereómero A y (b) tras HPLC preparativa 18 mg (el 12 % del valor teórico) de diastereómero B.

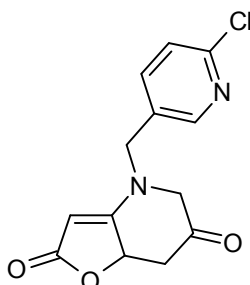
#### **Ejemplo I-12a (diastereómero A)**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,96 (d, 3 H), 2,13 (m), 2,31 (m, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 3,28 (dd, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,77 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

#### **Ejemplo I-12b (diastereómero B)**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,97 (d, 3 H), 1,85-2,20 (m), 2,31 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,88 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

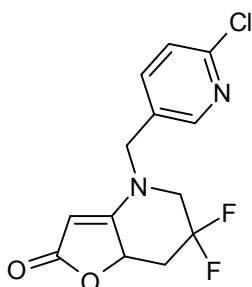
#### **Ejemplo I-14 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona**



Se disuelven 80 mg (0,26 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidroxi-6-hidroximetilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (véase I-13) en 2 ml de una mezcla de diclorometano : agua (2:1) y se añaden a 0 °C 275 mg de peryodato de sodio. Se agita durante 2 horas a 0 °C, se diluye con agua y se extrae cuatro veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo proporcionan 65 mg (el 72 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,50 (dd, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 4,54 (d, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 5,21 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

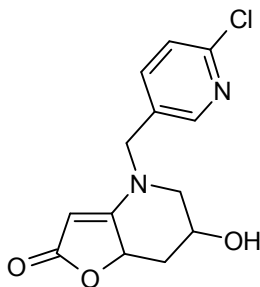
#### **Ejemplo I-15 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6-difluoro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona**



5 Se disuelven 13 mg (0,047 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (véase I-14) en 1 ml de diclorometano y se añaden en dos porciones en un periodo de tiempo de 30 minutos 31  $\mu$ l (0,23 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre. Se agita durante una hora a temperatura ambiente, se mezcla con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo proporciona 8 mg (el 55 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6-difluoro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,13 (dd, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 4,98 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

15 **Ejemplo I-16** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



20 Se disuelven 560 mg (1,61 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (ejemplo I-14) en 14 ml de metanol y se añaden a 0 °C 45 mg (1,20 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante una hora a 0 °C. Tras añadir 7,2 ml de ácido clorhídrico al 5 % se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (95:5) proporciona los dos diastereómeros posibles de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 152 mg (el 34 % del valor teórico) de diastereómero A y (b) 63 mg (el 11 % del valor teórico) de diastereómero B.

**Ejemplo I-16a (diastereómero A)**

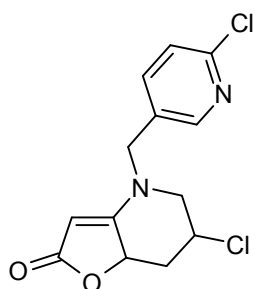
30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,73 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 5,06 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

**Ejemplo I-16b (diastereómero B)**

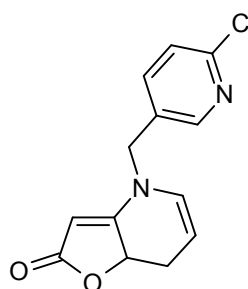
35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,33 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 3,18 (d, 1 H), 3,38 (dd, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 4,37 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,74 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,34 (d, 1 H).

**Ejemplo I-17** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-cloro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona y

40 **Ejemplo I-18** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7,7a-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



Ejemplo I-17



Ejemplo I-18

Se agitan 146,0 mg (0,52 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (véase I-16) y 274,2 mg (1,05 mmol) de trifetilfosfina en una mezcla de 2,5 ml de acetonitrilo y 2,5 ml de tetraclorometano durante 30 min a 70 °C. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con una disolución de hidróxido de amonio acuosa diluida y una disolución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo y posteriormente HPLC preparativa proporciona los dos diastereómeros posibles de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-cloro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 4 mg de diastereómero A (el 3 % del valor teórico) y (b) 15 mg de diastereómero B (el 9 % del valor teórico). Además se obtienen (c) 10 mg (el 7 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7,7a-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

#### **Ejemplo I-17a (diastereómero A)**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,10 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 3,45 (dd, 1 H), 3,57 (dd, 1 H), 4,30 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,54 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 5,17 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

#### **Ejemplo I-17b (diastereómero B)**

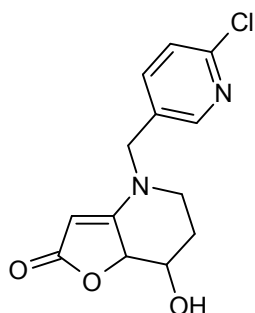
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,78 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,32 (dd, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 4,40 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,54 (d, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

#### **Ejemplo I-18**

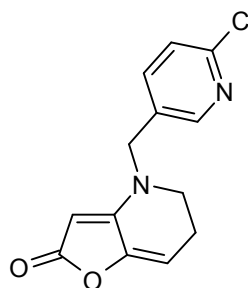
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,21 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,97 (dd, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

#### **Ejemplo I-19** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona y

#### **Ejemplo I-20** 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona

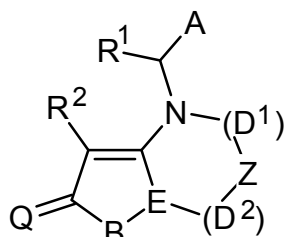


Ejemplo I-19

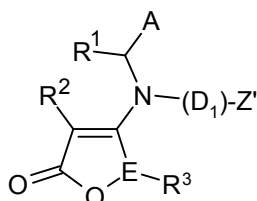


Ejemplo I-20

Se agitan 176 mg (0,35 mmol) [(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidroxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]carbamato de *terc*-butilo (véase V-2) durante una hora en una mezcla de 7 ml de diclorometano y 3,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Tras una concentración a vacío se añaden al residuo 10,5 ml de ácido acético y se agita durante 2 horas a 100 °C. Tras la concentración a vacío se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (de 99:1 a 80:20). Se obtienen (a) 6 mg (el 6 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona como mezcla de diastereómeros y (b) 30 mg (el 32 % del valor teórico) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

**Ejemplo I-19 (mezcla de diastereómeros)**EM-CL:  $m/z = 281,0$   $[M+H]^+$  (100 %).5 **Ejemplo I-20**RMN de  $^1H$  ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,48 (m, 2 H), 3,27 (t, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 5,63 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).10 **Tabla 1**Q = O / R<sup>1</sup> = H

Nº de ej.	B	R <sup>2</sup>	(D <sup>2</sup> )-Z-(D <sup>1</sup> )	A	Datos físicos: RMN de $^1H$ , $\delta$ [ppm]
I-22	CH <sub>2</sub>	H			$CDCl_3$ , $\delta = 1,40$ (m, 1H), 1,80-2,50 (m, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H)
I-23	O	F			$CDCl_3$ , $\delta = 1,54$ (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H)
I-24	O	H			$CDCl_3$ , $\delta = 1,54$ (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 1H), 7,46 (s, 1H)
I-27a	O	H			$CD_3CN$ , $\delta = 1,60$ (dm, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,78 (dd, 1H), 5,04 (dm, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H)
I-27b	O	H			$CD_3CN$ , $\delta = 1,82$ (ddd, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 5,02 (dd, 1H), 5,14 (dm, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H)

**Preparación de los compuestos de partida****Compuestos de fórmula general (II)**

5

**Ejemplo II-1** 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](2-hidroxietyl)amino]furan-2(5H)-ona (  $R^1 = H$ ,  $-(D^1)-Z' = CH_2CH_2OH$ ;  $R^2 = H$ ;  $E-R^3 = CH_2$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo)

10 A 3,00 g (16,07 mmol) de 2-[[6-cloropiridin-3-il]metil]amino]etanol (véase el documento WO 2005055715 A2) en 150 ml de tolueno se añaden 2,41 g (24,11 mmol) de ácido tetrónico y 28 mg (0,16 mmol) de ácido 4-toluenosulfónico y se calientan en un separador de agua durante 3 horas a reflujo. Tras enfriar la mezcla de reacción se decanta la mezcla de reacción y se purifica el residuo sólido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (95:5). Se obtienen 722 mg (el 16 % del valor teórico) de 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](2-hidroxietyl)amino]furan-2(5H)-ona.

RMN de  $^1H$  ( $CD_3CN$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,88 (t, 1 H), 3,28 (t, 2 H), 3,66 (q, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,58 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

20 **Ejemplo II-2** 4-[[3-cloropropil]([6-cloropiridin-3-il]metil]amino]furan-2(5H)-ona ( $R^1 = H$ ,  $-(D^1)-Z' = CH_2CH_2CH_2Cl$ ;  $R^2 = H$ ;  $E-R^3 = CH_2$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo)

A 16,30 g (74,4 mmol) de 3-cloro-N-[[6-cloropiridin-3-il]metil]propan-1-amina (IVa-1 véase también B. Latli y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234) en 300 ml de benceno se añaden 4,26 ml (74,4 mmol) de ácido acético y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden 9,68 g (96,7 mmol) de ácido tetrónico y 128 mg de ácido 4-toluenosulfónico y se calienta en un separador de agua durante 2 horas a reflujo. Tras concentrar la mezcla de reacción a vacío se recoge en la mezcla de disolventes diclorometano : metanol (95:5), se lava sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N, disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y disolución de cloruro de sodio saturada 1 N y se seca sobre sulfato de sodio. Tras concentrar la fase orgánica a vacío y purificar el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyente acetato de etilo se obtienen 9,15 g (el 33 % del valor teórico) de 4-[[3-cloropropil]([6-cloropiridin-3-il]metil]amino]furan-2(5H)-ona.

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,07 (m, 2 H), 3,38 (t, 3 H), 3,58 (t, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

**Ejemplo II-3** 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](3-yodopropil)amino]furan-2(5H)-ona ( $R^1 = H$ ,  $-(D^1)-Z' = CH_2CH_2CH_2I$ ;  $R^2 = H$ ;  $E-R^3 = CH_2$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo)

40 Se calientan 27,50 g (91,3 mmol) de 4-[[3-cloropropil]([6-cloropiridin-3-il]metil]amino]furan-2(5H)-ona (I-2) y 51,60 g (344,2 mmol) de yoduro de sodio en 1,2 l de acetonitrilo durante 4 horas a temperatura de reflujo. Tras concentrar la fase orgánica a vacío y purificar el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo se obtienen 31,5 g de 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](3-yodopropil)amino]furan-2(5H)-ona.

RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,10 (m, 2 H), 3,18 (t, 3 H), 3,31 (t, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

**Compuestos de la fórmula general HN(R')-CH<sub>2</sub>-A (IVa)**

50

**Ejemplo IVa-1** 3-cloro-N-[[6-cloropiridin-3-il]metil]propan-1-amina ( $R' = CH_2CH_2CH_2Cl$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo) (véase B. Latli y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234)

Se agitan 16,20 g (100 mmol) de 2-cloro-5-(clorometil)piridina, 16,90 g (130 mmol) de clorhidrato de 3-cloropropan-1-amina y 36,24 ml (260 mmol) de trietilamina en 200 ml de acetonitrilo durante 20 horas a 60 °C. Tras la adición de 30,67 g (230 mmol) de disolución de hidróxido de sodio acuoso al 30 % se concentra la mezcla de reacción a vacío y se extrae el residuo con cloroformo. La concentración del extracto a vacío produce 19,03 g (el 87 % del valor teórico) de 3-cloro-N-[[6-cloropiridin-3-il]metil]propan-1-amina, que puede usarse en la reacción siguiente sin purificación

55

posterior (véase el ejemplo II-2).

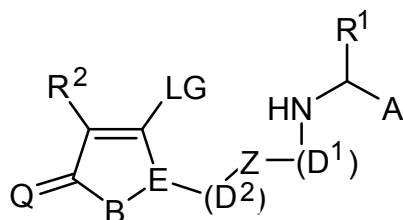
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,85-2,05 (m, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 3,65 (t, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

5 **Ejemplo IVa-2** 3-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]propan-1-ol ( $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $\text{A} = 6\text{-cloro-pirid-3-ilo}$ ) (véase el documento EP 192060 A1)

10 Se agitan 14,16 g (100 mmol) de 6-cloronicotinaldehído y 8,41 ml (110 mmol) de 3-aminopropanol en 100 ml de etanol durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden en porciones 3,78 g (100 mmol) de borohidruro de sodio y se agitan aproximadamente durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras concentrar a vacío se añaden agua y carbonato de potasio y se extrae con metil-*terc*-butil éter. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (95:5) produce 3,86 g (el 19 % del valor teórico) de 3-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]propan-1-ol.

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,65 (m, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

20 **Compuestos de fórmula general (V)**



25 **Ejemplo V-1** 5-[2-([[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]metil]prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona ( $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{B}, \text{Q} = \text{O}$ ;  $\text{E}-(\text{D}^2)\text{-Z}-(\text{D}^1) = \text{CHCH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{-}$ ;  $\text{LG} = \text{N-pirrolidino}$ ;  $\text{A} = 6\text{-cloro-pirid-3-ilo}$ )

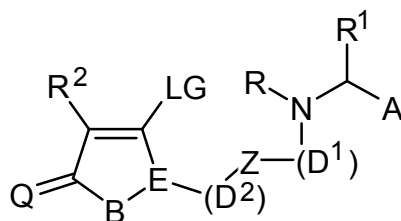
30 Se agitan 600 mg (2,48 mmol) de 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (V-1a), 354 mg (2,48 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina y 0,43 ml (2,48 mmol) de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina en 10 ml de acetonitrilo durante 21 horas a 60 °C. La concentración a vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (de 98:2 a 90:10) proporcionan 650 mg (el 73 % del valor teórico) de 5-[2-([[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]metil]prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona.

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,85 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 2,26 (dd, 1 H), 2,80 (dd, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 3,24 (d, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

V-1a 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona

40 Se disuelven 800 mg (5,22 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (Shandala, M. Y. y col. J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1753-1754) en 80 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta -78 °C y se añaden 3,07 ml (5,22 mmol) de una disolución 1,7 M de *terc*-butil-litio en pentano. Tras 30 min de agitación a -78 °C se añaden además 1,21 ml (10,45 mmol) de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, se agita durante 30 minutos más a -78 °C, se calienta en el transcurso de aproximadamente 16 horas hasta temperatura ambiente y se agita 3 horas más a temperatura ambiente. Tras la adición de metanol y la concentración a vacío se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con el eluyente acetato de etilo. Se obtienen 735 mg (el 57 % del valor teórico) de 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona.

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,85-2,05 (m, 4 H), 2,42 (dd, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 3,32 (m, 4 H), 4,15 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H).



**Ejemplo V-2** [(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidroxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]carbamato de *tert*-butilo ( $R^1, R^2 = H$ ; B, Q = O; E-(D<sup>2</sup>)-Z-(D<sup>1</sup>)-NR = CHCH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N-(*tert*-butoxicarbonil)- (BOC); LG = N-pirrolidino; A = 6-cloro-pirid-3-ilo)

Se disuelven 1,23 g (8,06 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (Shandala, M. Y. y col. J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 1753-1754) en 30 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta -78 °C y se añaden 6,17 ml (10,48 mmol) de una disolución 1,7 M de *tert*-butil-litio en pentano. Tras 30 min de agitación a -78 °C se añade además una disolución de 2,65 g (8,87 mmol) de [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 1 hora a -78 °C. Tras adición de metanol y concentración a vacío se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (95:5). Se obtienen 2,67 g (el 57 % del valor teórico) de [(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidroxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-ilo)propil] carbamato de *tert*-butilo como mezcla de diastereómeros, que pueden usarse en la reacción siguiente sin purificación posterior (véanse los ejemplos I-19 y I-20).

CL-EM:  $m/z = 451.9 [M+H]^+$  (100 %).

**V-2a** [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-hidroxipropil) carbamato de *tert*-butilo:

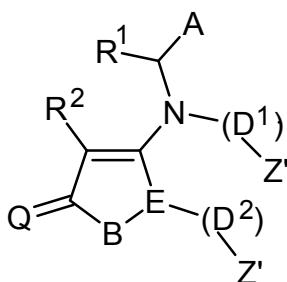
Se disuelven 2,00 g (9,97 mmol) de 3-[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}propan-1-ol (véanse el documento EP 192060 A1 y el ejemplo IVa-2) en 24 ml de tetrahidrofurano y se añaden sucesivamente 10,72 ml (10,72 mmol) de disolución de hidróxido de sodio acuoso 1 N y 2,18 g (9,97 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se retira el tetrahidrofurano a vacío en su mayor parte. Se acidifica la fase acuosa que queda con hidrogenosulfato de sodio (> pH 2) y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se obtienen 3,00 g de [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-hidroxipropil) carbamato de *tert*-butilo (el 100 % del valor teórico), que puede usarse en la reacción siguiente sin purificación posterior.

**V-2b** [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil) carbamato de *tert*-butilo:

Se disuelven 3,0 g (9,97 mmol) de [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-hidroxipropil)carbamato de *tert*-butilo en 50 ml de diclorometano y se añaden 56,38 g (19,94 mmol) de una disolución al 15 % de peryodinano de Dess-Martin en diclorometano y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con disolución de hidróxido de sodio 1 N y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. Tras la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (1:1) se obtienen 2,75 g (el 92 % del valor teórico) de [(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN): δ [ppm] = 1,41 (s, 9 H), 2,62 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,67 (s, 1 H).

**45 Compuestos de fórmula general (VI)**

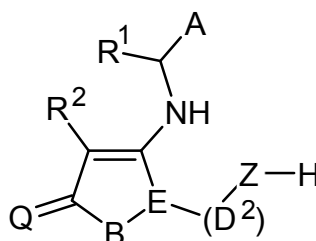


**Ejemplo VI-1** 5-alil-4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona ( $R^1 = H$ ,  $-(D^1)-Z' = CH_2CH=CH_2$ ;  $R^2 = H$ ;  $E-(D^2)-Z = CH-CH_2CH=CH_2$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo)

Se disuelven 500 mg (1,89 mmol) de 4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (véase el documento WO 9200964 A1) en 30 ml de tetrahidrofurano, se enfrían hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se añaden 1,11 ml (1,89 mmol) de una disolución 1,7 M de *tert*-butil-litio en pentano. Tras 30 minutos de agitación a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añaden además 163  $\mu\text{L}$  (1,89 mmol) de bromuro de alilo, se agita 30 min más a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se calienta hasta temperatura ambiente y se agita 2 horas más a temperatura ambiente. Tras la adición de metanol se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (5:1). Se obtienen 336 mg (el 64 % del valor teórico) de 5-alil-4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,42 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 3,80 (m, 2 H), 4,37 (d, 1 H); 4,43 (d, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 5,17-5,28 (m, 3 H), 5,34 (d, 1 H), 5,78 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,54 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

### Compuestos de fórmula general (VII)



**Ejemplo VII-1** 3-cloro-5-hidroximetil-4-{[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Cl$ ;  $B, Q = O$ ;  $E-(D^2)-Z-H = CHCH_2OH$ ,  $A = 6$ -cloro-pirid-3-ilo)

Se agitan 126,0 mg (0,49 mmol) de 5-hidroximetil-4-{[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (VII-1b) en 7,5 ml de acetonitrilo y se añaden a temperatura ambiente sucesivamente 0,10 ml de trietilamina y 118,9 mg (0,89 mmol) de *N*-cloro-succinimida. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se concentra toda la mezcla de reacción a vacío hasta un volumen de aproximadamente 2 ml y se purifica mediante HPLC preparativa (neutra). Se obtienen 76,4 mg (el 38,4 % del valor teórico) de 3-cloro-5-hidroximetil-4-{[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona.

EM-CL (m/z): 289 ( $M^+$ )  $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_3$  (289,1)

**VII-1a** 4-hidroxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona:

Se disponen 386,0 mg (1,75 mmol) de 5-benciloximetil-4-hidroxi-furan-2(5H)-ona (Aragon, D. T. y col., J. Org. Chem. 68, 3363-3365, 2003) en 19,3 ml de etanol y se mezclan en presencia de 38,6 mg (0,27 mmol) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20 %) y se hidrogena hasta la finalización de la absorción de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras filtrar el catalizador y concentrar el disolvente se obtienen 216 mg (el 94,7 % del valor teórico) de 4-hidroxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona, que puede usarse en la reacción siguiente sin purificación posterior.

EM-CL (m/z): 131 ( $M^+ + H$ )  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$  (130,1)

**VII-1b** 5-hidroximetil-4-{[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona:

Se agitan 905,0 mg (6,95 mmol) de 4-hidroxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona (VII-1a) y 991,8 mg (6,95 mmol) de 3-aminometilo-6-cloro-piridina en una mezcla de 100,5 ml de tolueno y 10 ml de *N,N*-dimetil-formamida (DMF) y se añaden 10 mg de ácido *para*-toluenosulfónico así como 0,5 ml de ácido acético. A continuación se calienta en un separador de agua a temperatura de reflujo toda la mezcla de reacción aproximadamente durante 18 horas con agitación. Tras la concentración a vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: 0,04 a 0,063 mm; eluyente : ciclohexano/acetona = 1:1) se obtienen 394,2 mg (el 22,2 % del valor teórico) de 5-hidroximetil-4-{[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona.

EM-CL (m/z): 255 ( $M^+$ )  $C_{11}H_{11}ClN_2O_3$  (254,6)

### Compuestos de fórmula general G-CH<sub>2</sub>-A (X)

**X-1** (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol ( $G = OH$ ,  $A = 5,6$ -dicloro-pirid-3-ilo) (R. Graf y col. J. Prakt. Chem. 1932, 134, 177-



87)

A 110 g (573 mmol) de ácido 5,6-dicloro-nicotínico en 250 ml de tetrahidrofurano se les añaden gota a gota a 0 °C 859 ml (859 mmol) de una disolución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano. Se calienta hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 3 horas. Tras enfriar hasta 0 °C se basifica la mezcla de reacción con disolución de carbonato de potasio acuosa saturada, se elimina en un evaporador rotatorio el tetrahidrofurano en su mayor parte y se extrae el residuo varias veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y disolución de cloruro de sodio acuosa saturada y se secan sobre sulfato de sodio. Tras la concentración de la fase orgánica a vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60 - Merck, tamaño de grano: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (1:2) se obtienen 62 g (el 61 % del valor teórico) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,31 (t, 1 H), 4,60 (d, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H)

De manera análoga a las instrucciones para el compuesto (X-1) se preparó también el compuesto (X-5) de la tabla 3.

X-2 3-bromometil-5,6-dicloropiridina (G = Br, A = 5,6-dicloro-pirid-3-ilo) (véase el documento WO 2000046196 A1)

A 0 °C, a una disolución de 10,60 g (59,55 mmol) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (X-1) en 100 ml de diclorometano se añaden 16,40 g (62,52 mmol) de trifetilfosfina y 11,66 g (65,50 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Tras 2 h se concentra la mezcla de reacción en su mayor parte y se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60 - Merck, tamaño de grano: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (1:5). Se obtienen 12,4 g (el 86 % del valor teórico) de 3-bromometil-5,6-dicloropiridina.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,53 (s, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

De manera análoga a las instrucciones para el compuesto (X-2) se prepararon también los compuestos (X-6) a (X-8) de la (tabla 3).

X-3 3-bromometil-6-cloro-5-yodo-piridina (G = Br, A = 6-cloro-5-yodo-pirid-3-ilo)

Se calientan a ebullición a reflujo 4,60 g (18,15 mmol) de 6-cloro-5-yodo-3-metilpiridina (Setliff y col., J. Chem. Engineering Data (1976), 21(2), 246-7), 3,39 g (19,06 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 0,30 g (1,82 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo) en 500 ml de clorobenceno aproximadamente durante 16 horas. Tras lavar la mezcla de reacción con disolución de sulfato de sodio acuosa saturada y disolución de hidrogenocarbonato de sodio se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (Kieselgel 60 - Merck, tamaño de grano: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (1:10) proporcionó 3,86 g (el 38 % del valor teórico) de 3-bromometil-6-cloro-5-yodopiridina.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,48 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H)

De manera análoga a las instrucciones para los compuestos (X-3) se preparó también el compuesto (X-9) de la (tabla 3).

X-4 6-cloro-3-clorometilo-5-fluoropiridina (G = Cl, A = 6-cloro-5-fluoro-pirid-3-ilo)

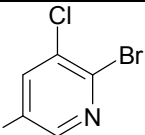
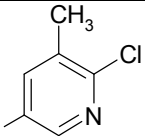
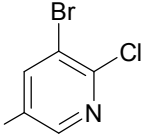
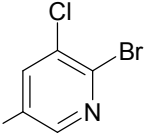
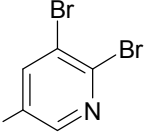
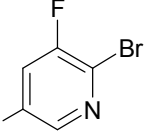
Se calientan a ebullición a reflujo 1,00 g (6,87 mmol) de 6-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina (F. L. Setliff, Organic Preparations and Procedures International 1971, 3, 217-222), 1,01 g (7,56 mmol) de *N*-clorosuccinimida y 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo) en 100 ml de clorobenceno durante 2 días. A este respecto se añaden tras aproximadamente 16 y 32 horas respectivamente 1,01 g (7,56 mmol) más de *N*-clorosuccinimida y 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo). Tras lavar la mezcla de reacción con disolución de sulfato de sodio acuosa saturada y disolución de hidrogenocarbonato de sodio se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (Kieselgel 60 - Merck, tamaño de grano: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes acetato de etilo : ciclohexano (1:20) proporciona 0,65 g (el 53 % del valor teórico) de 6-cloro-3-clorometilo-5-fluoropiridina.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,68 (s, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H)

En la tabla 3 siguiente se enumeran otros compuestos (X-5) a (X-10) de fórmula (X).

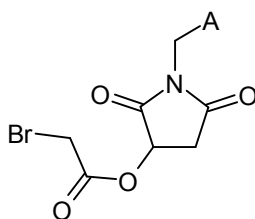
60

**Tabla 3**

<b>G-CH<sub>2</sub>-A(X)</b>			
Nº de ej.	G	A	Datos físicos <sup>a)</sup>
X-5	OH		3,30 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H)
X-6	Br		2,37 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H)
X-7	Br		4,52 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)
X-8	Br		4,52 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)
X-9	Br		4,50 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)
X-10	Br		4,55 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,27 (s, 1H)

<sup>a)</sup> RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN), δ [ppm]

5

**Compuestos de fórmula general (XI)**10 **Ejemplo XI-1** bromoacetato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ilo (A = 6-cloro-pirid-3-ilo)

Se disuelven 1,34 g (5,56 mmol) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona (XI-1a) y 674 µL (8,34 mmol) de piridina en 15 ml de diclorometano y se añaden a 0 °C 1,12 g (5,56 mmol) de bromuro de bromoacetilo. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añade a continuación además agua helada. Se lava la fase orgánica sucesivamente con disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y disolución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Tras la purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, Merck, tamaño de grano: de 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla de eluyentes diclorometano : metanol (97:3) se obtienen 1,44 g (el 55 % del valor teórico) de bromoacetato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ilo.

20

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2,75 (dd, 1 H), 3,22 (dd, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,50 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,44 (d, 1 H).

**XI-1a** 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona:

5 Se calientan a reflujo 4,53 g (33,79 mmol) de D,L-ácido málico y 5,30 g (37,17 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina en 40 ml de xileno durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se decanta y se concentra el residuo a vacío. Se obtienen 8,30 g como producto bruto (el 100 % del valor teórico) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona, que puede usarse en la reacción siguiente sin purificación posterior.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2,71 (dd, 1 H), 2,92 (sa, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,44 (d, 1 H).

## 10 Ejemplos biológicos

### Ejemplo nº 1

#### Prueba Myzus (Tratamiento de pulverización MYZUPE)

15 Disolvente: 78 partes en peso de acetona  
1,5 partes en peso de dimetilformamida

20 Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración deseada.

25 Se pulverizan rodajas de hojas de col china (*Brassica pekinensis*) infestada por todos los estadios del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) con un preparado del principio activo a la concentración deseada.

Tras el tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto el 100 % significa que todos los pulgones mueren; el 0 % significa que ningún pulgón muere.

30 En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación una buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortandad en % tras 5 días
Ejemplo I-1	500	100
Ejemplo I-2	500	100
Ejemplo I-3	500	100
Ejemplo I-4	500	100
Ejemplo I-6	500	100
Ejemplo I-7	500	100
Ejemplo I-8	500	100
Ejemplo I-9	500	100
Ejemplo I-10	500	100
Ejemplo I-11	500	100
Ejemplo I-12a	500	100
Ejemplo I-12b	500	100
Ejemplo I-14	500	100
Ejemplo I-15	500	100
Ejemplo I-17a	500	100
Ejemplo I-17b	500	90
Ejemplo I-18	500	100
Ejemplo I-19	500	100
Ejemplo I-20	500	100
Ejemplo I-22	500	100
Ejemplo I-23	500	100
Ejemplo I-24	500	100
Ejemplo I-25	500	100
Ejemplo I-27a	500	100
Ejemplo I-27b	500	100

**Ejemplo nº 2**

**Prueba Myzus; oral; (MYZUPE O)**

5 Disolvente: 80 partes en peso de acetona

Para la preparación de un preparado del principio activo adecuada se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración adecuada.

10 Se infestan recipientes con todos los estadios de pulgón verde de melocotonero (*Myzus persicae*), tratados mediante la succión del preparado del principio activo de la concentración deseada.

Tras el tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto el 100 % significa que todos los pulgones mueren; el 0 % significa que ningún pulgón muere.

15 En esta prueba muestran por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación una buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortandad en % tras 5 días
Ejemplo I-1	100	100
Ejemplo I-12a	100	100
Ejemplo I-12b	100	100
Ejemplo I-14	100	100

20 **Ejemplo nº 3**

**Prueba de *Spodoptera frugiperda* (Tratamiento de pulverización SPODFR)**

25 Disolvente: 78 partes en peso de acetona  
1,5 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

30 Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración adecuada.

Se pulverizan rodajas de hoja de maíz (*Zea mays*) con un preparado del principio activo de la concentración deseada y tras el secado se infestan con orugas cogolleras del maíz (*Spodoptera frugiperda*).

35 Tras el tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto el 100 % significa que todas las orugas mueren; el 0 % significa que ninguna oruga muere.

40 En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortandad en % tras 7 días
Ejemplo I-2	500	100
Ejemplo I-3	500	100

**Ejemplo nº 4**

**Prueba de *Phaedon cochleariae* (Tratamiento de pulverización PHAECO)**

45 Disolvente: 78 partes en peso de acetona  
1,5 partes en peso de dimetilformamida

50

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicol éter

5 Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración adecuada.

10 Se pulverizan rodajas de hojas de col china (*Brassica pekinensis*) con un preparado del principio activo a la concentración adecuada y tras el secado se infestan con larvas del escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

Tras el tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto el 100 % significa que todas las larvas del escarabajo mueren; el 0 % significa que ninguna larva del escarabajo muere.

15 En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortandad en % tras 7 días
Ejemplo I-3	500	100
Ejemplo I-4	500	100
Ejemplo I-17a	500	100
Ejemplo I-20	500	100
Ejemplo I-23	500	100
Ejemplo I-24	500	100
Ejemplo I-27a	500	83
Ejemplo I-27b	500	100

**Ejemplo nº 5**

20 **Prueba de *Tetranychus*, resistente a OP (Tratamiento de pulverización TETRUR)**

Disolvente: 78 partes en peso de acetona  
1,5 partes en peso de dimetilformamida

25 Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

30 Para la preparación de una preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración adecuada.

Se pulverizan rodajas de hojas de judía (*Phaseolus vulgaris*) infestadas por todos los estadios de tetránquidos (*Tetranychus urticae*) con un preparado del principio activo a la concentración adecuada.

35 Después del tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto el 100 % significa que todos los tetránquidos mueren; el 0 % significa que ningún tetránquido muere.

En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación una buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortandad en % tras 6 días
Ejemplo I-12b	500	90

40 **Ejemplo nº 6**

**Prueba de *Myzus persicae* tratamiento hidropónico (MYZUPE sys.)**

45 Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 2 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

5 Se mezcla el preparado del principio activo con agua. La concentración indicada se refiere a la cantidad de principio activo por volumen de agua (mg/l = ppm). Se vierte el agua tratada en recipientes con una planta de guisante (*Pisum sativum*), a continuación se infesta con pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*).

10 Tras el tiempo deseado se determina la mortalidad en %. A este respecto el 100 % significa que todos los pulgones mueren; el 0 % significa que ningún pulgón muere.

En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación buena eficacia: véase la tabla

15

Ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortandad en % tras 6 días
Ejemplo I-2	20	100
Ejemplo I-7	20	100
Ejemplo I-9	20	100

**Ejemplo Nº 7**

**Prueba de *Aphis gossypii* (APHIGO)**

20

Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 2 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

25 Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración deseada.

30 Se tratan hojas de algodón (*Gossypium hirsutum*), infestadas con el pulgón del algodón (*Aphis gossypii*), por inmersión en la preparación del principio activo a la concentración adecuada

Tras el tiempo deseado se determina la mortalidad en %. A este respecto el 100 % significa que todos los pulgones mueren; el 0 % significa que ningún pulgón muere.

35 En esta prueba muestran por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación buena eficacia: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortandad en % tras 6 días
Ejemplo I-2	20	95
Ejemplo I-7	100	95
Ejemplo I-9	100	90

**Ejemplo Nº 8**

40

**Prueba de *Lucilia cuprina* (LUCICU)**

Disolvente: dimetilsulfóxido

45 Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con la cantidad indicada de agua y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Se infestan recipientes, que contienen carne de caballo que se trató con el preparado del principio activo a la concentración deseada, con larvas de *Lucilia cuprina*.

50

Tras el tiempo deseado se determina la mortalidad en %. A este respecto el 100 % significa que todas las larvas mueren; el 0 % significa que ninguna larva muere.

5 En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación una buena eficacia frente al estado de la técnica: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortandad en % tras 2 días
Ejemplo I-2	100	100
Ejemplo I-6	100	100
Ejemplo I-9	100	80

10 **Ejemplo N° 9**

**Prueba de *Aphis gossypii* (APHIGO)**

15 Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 1 parte en peso de alquilarilpoliglicoléter

20 Para la preparación de un preparado del principio activo conveniente se mezcla 1 parte en peso del principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y emulsionante y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante hasta la concentración deseada.

Se tratan hojas de algodón (*Gossypium hirsutum*) muy infestadas por el pulgón del algodón (*Aphis gossypii*), por rociado con el preparado del principio activo a la concentración deseada.

25 Tras el tiempo deseado se determina la mortalidad en %. A este respecto el 100 % significa que todos los animales mueren; el 0 % significa que ningún animal muere.

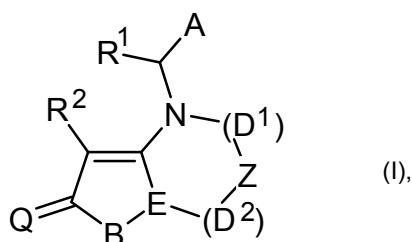
En esta prueba muestran, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación buena eficacia: véase la tabla

30

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortandad en % tras 7 días
Ejemplo I-2	12	85

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I)



5

en la que

A representa un resto seleccionado del grupo constituido por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 1 con metilo, etilo, y en la posición 3 con cloro, 1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, que dado el caso está sustituido en la posición 3 con metilo, etilo, cloro o bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo,

15

B representa oxígeno o metileno,

E representa CH o C-alquilo,

20

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa una de las agrupaciones químicas siguientes: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -HC=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)- o -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-,

20

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro, y

Q representa oxígeno.

25

2. Compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

A representa un resto seleccionado del grupo constituido por 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo.

30

B representa oxígeno,

E representa CH o C-alquilo,

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa una de las agrupaciones químicas siguientes: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH= y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

35

R<sup>1</sup> representa hidrógeno.

R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

Q representa oxígeno.

3. Compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

40

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno,

D<sup>1</sup>-Z-D<sup>2</sup> representa (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

E representa carbono,

B y Q representan oxígeno,

45

A representa 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, o 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo.

4. Agentes que contienen al menos uno de los compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I) tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3 y adicionalmente diluyentes y/o sustancias tensioactivas habituales.

50

5. Procedimiento para combatir artrópodos, caracterizado porque se deja actuar un compuesto de enaminocarbonilo bicíclico de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, o un agente tal como se define en la reivindicación 4, sobre los artrópodos y/o su hábitat.

55



6. Uso de compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I) tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, o de un agente tal como se define en la reivindicación 4, para combatir artrópodos.

5 7. Uso de compuestos de enaminocarbonilo bicíclicos de la fórmula (I) tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 3, o de un agente tal como se define en la reivindicación 4, para la protección de plantas y órganos de plantas y para combatir insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que están presentes en agricultura, en horticultura, en la cría de animales, en bosques, en jardines y en instalaciones de recreo, en la protección de productos y materiales y en el sector de la higiene.