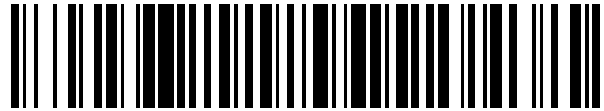


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 840**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2004 E 04704148 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1599463**

54 Título: **Insecticidas tipo ciano antranilamida**

30 Prioridad:

28.01.2003 US 443256 P

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

09.10.2013

73 Titular/es:

**E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 MARKET STREET
WILMINGTON DE 19898, US**

72 Inventor/es:

**HUGHES, KENNETH ANDREW;
LAHM, GEORGE, PHILIP;
SELBY, THOMAS PAUL y
STEVENSON, THOMAS MARTIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 840 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

Insecticidas tipo ciano antranilamida

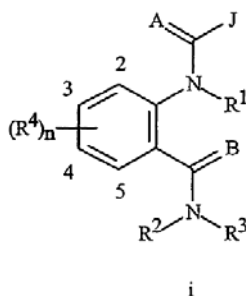
Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a ciertas antranilamidas, sus *N*-óxidos, a sales y composiciones para usos agronómicos y no agronómicos, que incluyen las listadas más adelante, y a un método para su uso para controlar las plagas de invertebrados tanto en entornos agronómicos como no agronómicos.

Antecedentes de la invención

10 El control de plagas de invertebrados es extremadamente importante para conseguir una alta eficiencia en los cultivos. El daño por plagas de invertebrados a los cultivos en crecimiento y agronómicos almacenados puede provocar una reducción significativa de la productividad y, de este modo, dar lugar a mayores costes para el consumidor. El control de plagas de invertebrados en silvicultura, cultivos de invernaderos, ornamentales, cultivos de viveros, productos de fibra y alimenticios almacenados, ganado, y en la salud pública y animal también es importante. Para estos fines están comercialmente disponibles muchos productos, pero continúa la necesidad de nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, medioambientalmente más seguros o
15 que tengan diferentes modos de acción.

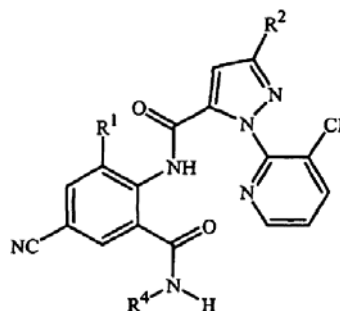
El documento WO 01/070671 describe derivados del ácido *N*-acil antranílico de Fórmula i como artropicidas



20 En la que, entre otros, A y B son independientemente O ó S; J es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, un sistema de anillos naftilo o un sistema aromático de anillos heterocíclicos condensados de 8, 9 ó 10 miembros; R¹ y R³ son independientemente H o un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R² es H o alquilo de C₁-C₆; cada R⁴ es independientemente H, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, halógeno o CN; y n es 1 a 4.

Compendio de la invención

Esta invención está relacionada con compuestos de Fórmula 1, sus *N*-óxidos o sales de los mismos



25 en la que

R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es Me; o

R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es Et; o

- R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es Me; o
 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es Et; o
 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es *i*-Pr; o
 5 R¹ es Me, R² es CF₃ y R⁴ es Me; o
 R¹ es Me, R² es CF₃ y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es Me; o
 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es *i*-Pr; o
 10 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es Me; o
 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es Me; o
 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es Et; o
 15 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es *i*-Pr.

Esta invención también se refiere a una composición para el control de una plaga de invertebrados que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, y opcionalmente una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional.

- 20 Esta invención también se refiere a un método para controlar una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 (por ej., como una composición descrita en la presente memoria). Esta invención también se refiere a un método para controlar una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido, y un diluyente líquido, comprendiendo además dicha composición opcionalmente una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional

- Esta invención se refiere además a una composición de pulverización que comprende un compuesto de Fórmula 1 y un propulsante, y a una composición cebo que comprende un compuesto de Fórmula 1, uno o más materiales alimenticios, un agente atrayente opcional, y un humectante opcional. Esta invención también se refiere a un dispositivo para controlar una plaga de invertebrados que comprende dicha composición cebo y un receptáculo adaptado para recibir la composición cebo, en el que el receptáculo tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que la plaga de invertebrados pase a través de la abertura de tal modo que la plaga de invertebrados pueda acceder a dicha composición cebo desde una localización exterior al receptáculo, y en el que el receptáculo se adapta además para que esté colocado en o cerca del lugar de actividad potencial o conocida de la plaga de invertebrados.

Detalles de la invención

- Un experto en la técnica apreciará que no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar *N*-óxidos, ya que el nitrógeno requiere un par de electrones disponible para la oxidación al óxido; un experto en la técnica reconocerá qué heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar *N*-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá qué aminas terciarias pueden formar *N*-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de *N*-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son muy bien conocidos por un experto en la técnica, e incluyen la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de *t*-butilo, perborato sódico y dioxiranos tales como dimetilidioxirano. Estos métodos para la preparación de *N*-óxidos se han descrito y revisado

exhaustivamente en la bibliografía, véase, por ejemplo: T. L. Gilchrist en *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750, S. V. Ley, Ed., Pergamon Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 3, pp 18-20, A. J. Boulton y A. McKillop, Eds., Pergamon Press; M. R. Grimmett y B. R. T. Keene en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, pp 149-161, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press; M. Tisler y B. Stanovnik en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 9, pp 285-291, A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Eds., Academic Press; and G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

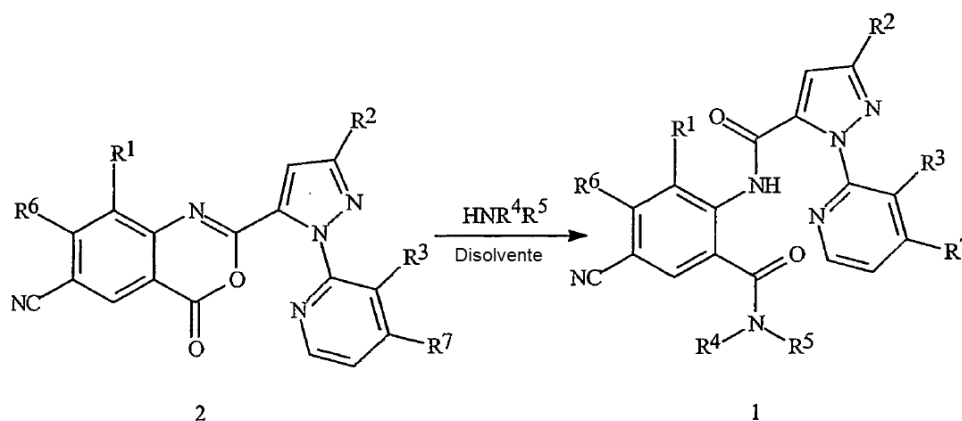
Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede mostrar efectos beneficiosos cuando está enriquecido con respecto al otro u otros estereoisómeros o cuando se separa del otro u otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención comprende compuestos seleccionados de la Fórmula 1, N-óxidos y sales de los mismos. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

Las sales de los compuestos de la invención incluyen las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluensulfónico o valérico. En las composiciones y métodos de esta invención, las sales de los compuestos de la invención son preferiblemente adecuadas para usos agronómicos y/o no agronómicos descritos en la presente memoria.

Los compuestos de Fórmula 1 se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes métodos y variaciones, tal como se describe en los Esquemas 1-20. Las definiciones de R^1 , R^2 y R^4 en los compuestos de las Fórmulas 1-24 de más adelante son como se definieron anteriormente en el compendio de la invención a menos que se indique otra cosa, R^3 es Cl y R^5 , R^6 y R^7 son cada uno H.

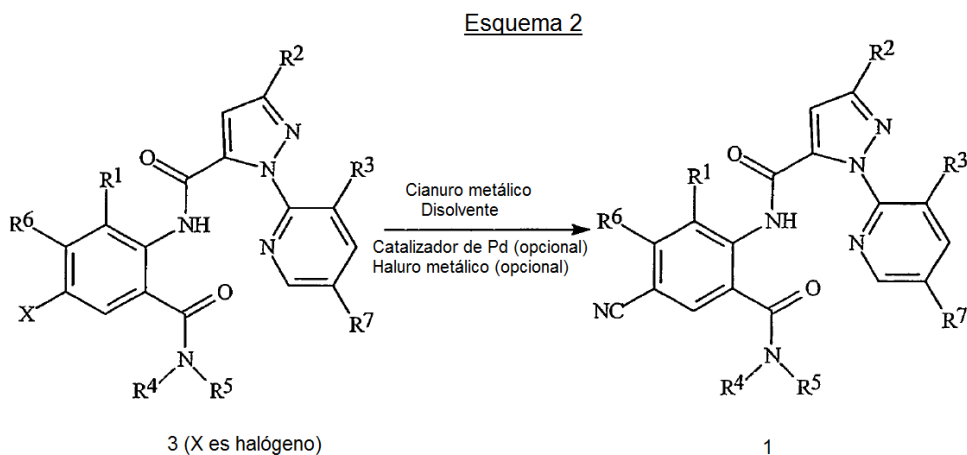
Los compuestos de Fórmula 1 se pueden preparar mediante la reacción de benzoxazinonas de Fórmula 2 con aminas de Fórmula HNR^4R^5 como se delinea en el Esquema 1. Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en una diversidad de disolventes adecuados, que incluyen tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano, tolueno, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas que varían de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción general de las benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la bibliografía química. Para una revisión de la química de benzoxazinonas, véase Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 y las referencias citadas dentro de la misma. Véase también G. M. Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588.

Esquema 1



Los compuestos de Fórmula 1 también pueden prepararse a partir de diamidas haloantranílicas de Fórmula 3 (en la que X es halógeno, preferiblemente yodo o bromo) por un método de condensación mostrado en el Esquema 2. La reacción de un compuesto de Fórmula 3 con un cianuro metálico (por ej. cianuro cuproso, cianuro de zinc, o cianuro potasio), opcionalmente con o sin un catalizador de paladio adecuado [por ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II)] y opcionalmente con o sin un haluro metálico (por ej. yoduro cuproso, yoduro de

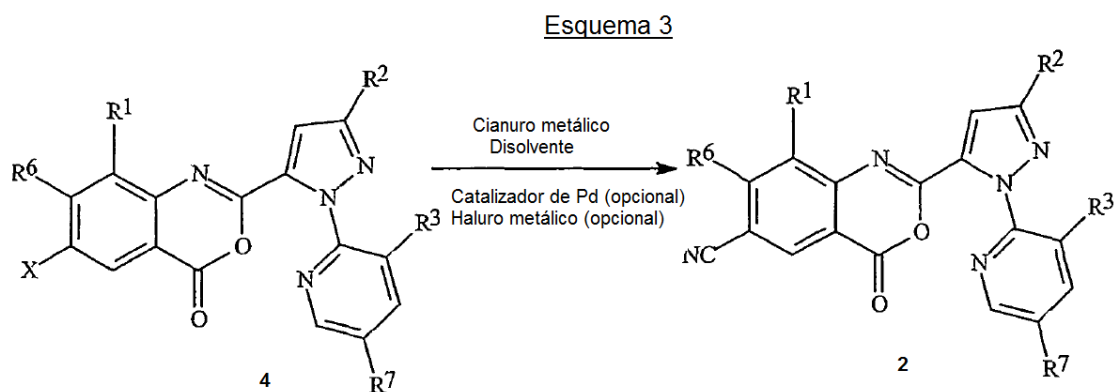
zinc, o yoduro de potasio) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidinona, opcionalmente a temperaturas que varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, da compuestos de Fórmula 1. El disolvente adecuado también puede ser tetrahidrofurano o dioxano cuando se usa un catalizador de paladio en la reacción de condensación.



5

Las cianobenzoxazinonas de Fórmula 2 pueden prepararse por el método esbozado en el Esquema 3. La reacción de un halobenzoxazinona de Fórmula 4 (en la que X es halógeno, preferiblemente yodo o bromo) con un cianuro metálico usando un método de condensación similar al anteriormente descrito para el Esquema 2 (opcionalmente con o sin un catalizador de paladio y opcionalmente con o sin un haluro metálico presente) da un compuesto de Fórmula 2.

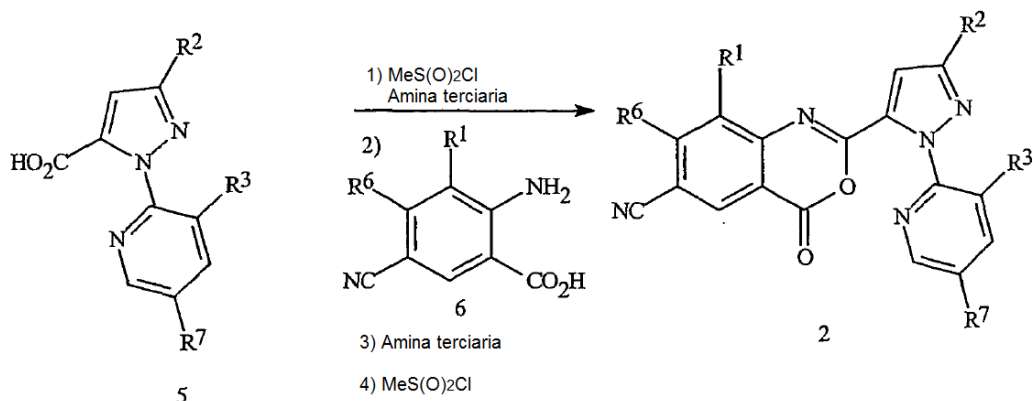
10



Las cianobenzoxazinonas de Fórmula 2 también pueden prepararse por el método detallado en el Esquema 4 vía condensación de un ácido pirazol carboxílico de Fórmula 5 con un ácido cianoantranílico de Fórmula 6. Esta reacción implica la adición secuencial de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina, a un ácido pirazol carboxílico de Fórmula 5, seguida por la adición de ácido cianoantranílico de Fórmula 6, seguida por una segunda adición de una amina terciaria y cloruro de metanosulfonilo.

15

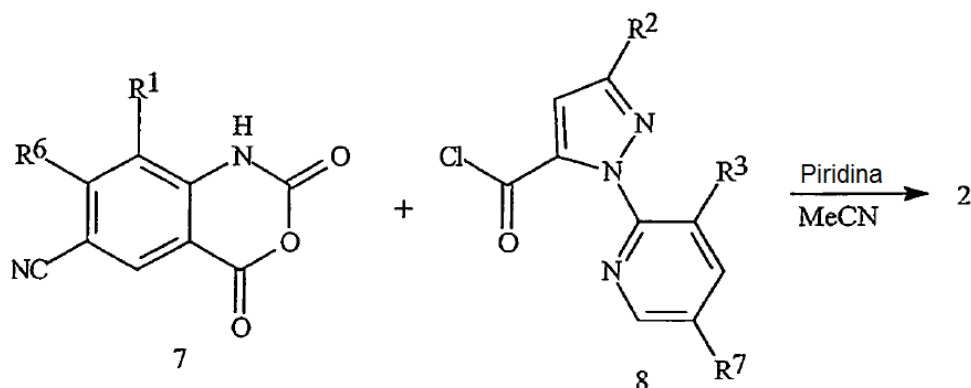
Esquema 4



El Esquema 5 representa otro método para preparar benzoxazinonas de Fórmula 2 que implica condensar un anhídrido isatoico de Fórmula 7 con un cloruro de un pirazol ácido de Fórmula 8. Para esta reacción son adecuados disolventes tales como piridina o piridina/acetonitrilo. Los cloruros de ácido de Fórmula 8 están disponibles a partir de los correspondientes ácidos de Fórmula 5 por métodos conocidos tales como cloración con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

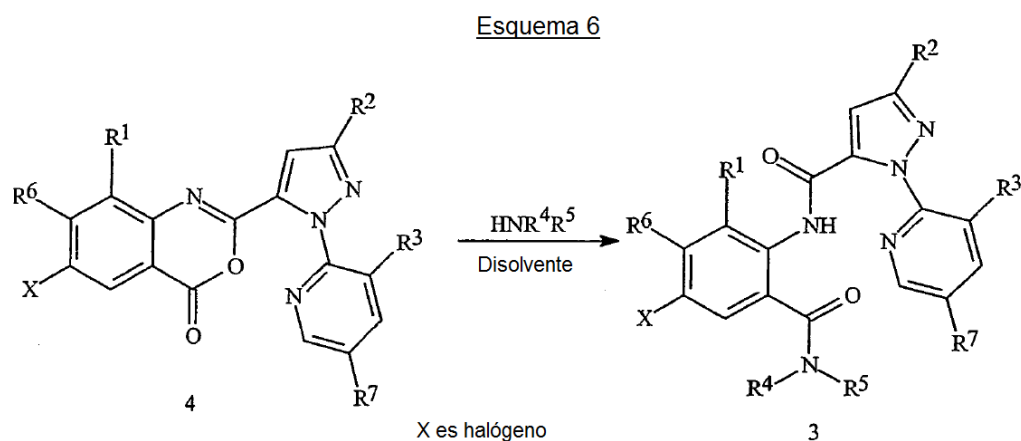
5

Esquema 5

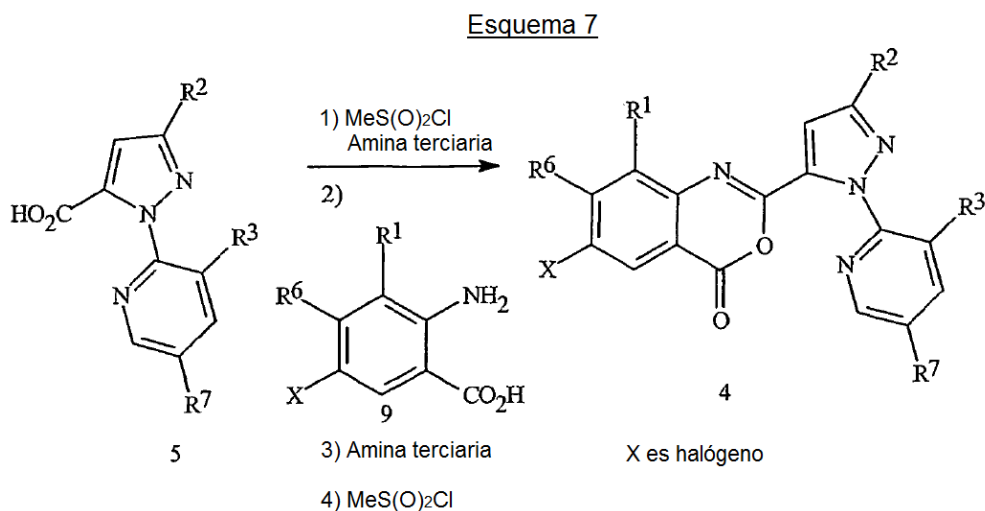


Como se muestra en el Esquema 6, las diamidas haloantranílicas de Fórmula 3 pueden prepararse mediante la reacción de benzoxazinonas de Fórmula 4, en la que X es halógeno, con una amina de Fórmula HNR⁴R⁵ usando un método similar al descrito anteriormente para el Esquema 1. Las condiciones de esta reacción son similares a las especificadas en el Esquema 1.

10

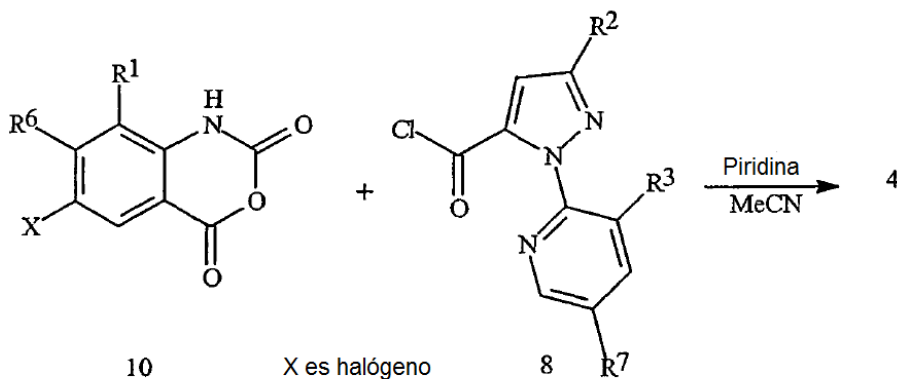


- 5 Como se muestra en el Esquema 7, las halobenzoxazinonas de Fórmula 4 (en la que X es halógeno) pueden prepararse vía condensación directa de un ácido piridilpirazolcarboxílico de Fórmula 5 con un ácido haloantranílico de Fórmula 9 (en la que X es halógeno) por un método similar al descrito anteriormente para el Esquema 4. Esta reacción implica la adición secuencial de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazolcarboxílico de Fórmula 5, seguida por la adición de un ácido haloantranílico de Fórmula 9, seguida por una segunda adición de una amina terciaria y cloruro de metanosulfonilo. En general, este método da buenos rendimientos de la benzoxazinona.



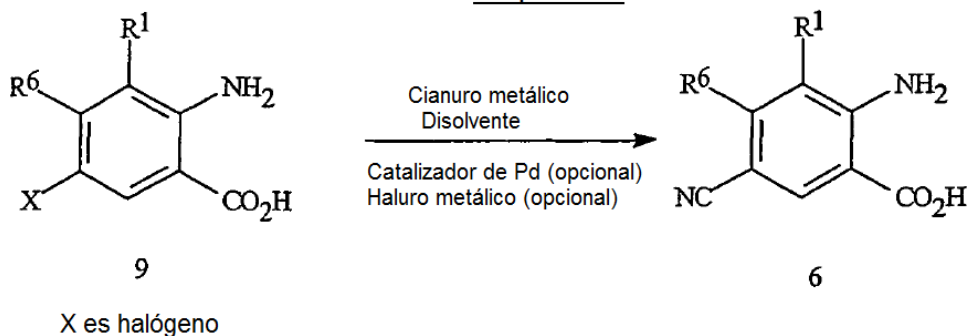
- 10 Como se muestra en el Esquema 8, también pueden prepararse una halobenzoxazinona de Fórmula 4 vía condensación de un anhídrido isatoico de Fórmula 10 (en la que X es halógeno) con un cloruro de un pirazol ácido de Fórmula 8 por un método similar al descrito anteriormente para el Esquema 5.

Esquema 8



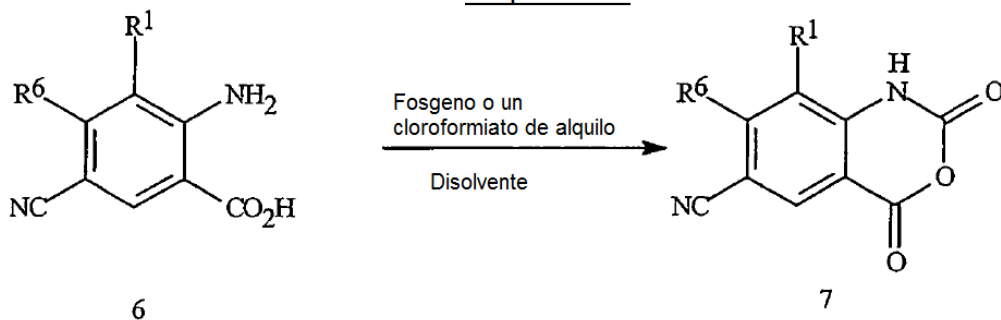
5 Los ácidos cianoantranílicos de Fórmula 6 pueden prepararse a partir de ácidos haloantranílicos de Fórmula 9 como se delinea en el Esquema 9. La reacción de un ácido haloantranílico de Fórmula 9 (en la que X es halógeno) con un cianuro metálico usando el mismo procedimiento de condensación descrito anteriormente para el Esquema 2 (opcionalmente con o sin un catalizador de paladio y opcionalmente con o sin un haluro metálico presente) da un compuesto de Fórmula 6.

Esquema 9



10 Como se ilustra en el Esquema 10, los cianoanhídridos isatoicos de Fórmula 7 pueden prepararse a partir de ácidos cianoantranílicos de Fórmula 6 por reacción con fosgeno (o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno) o un cloroformiato de alquilo (por ej., cloroformiato de metilo) en un disolvente adecuado tal como tolueno o tetrahidrofurano.

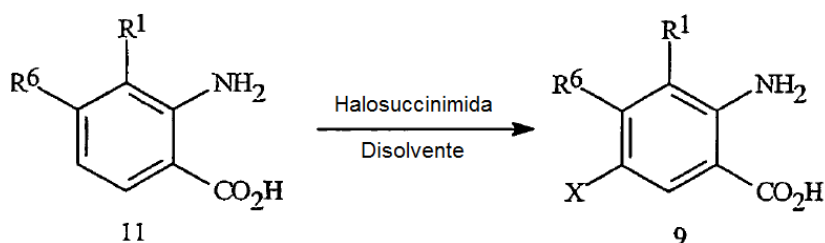
Esquema 10



Como se muestra en el Esquema 11, los ácidos haloantranílicos de Fórmula 9 pueden prepararse halogenación

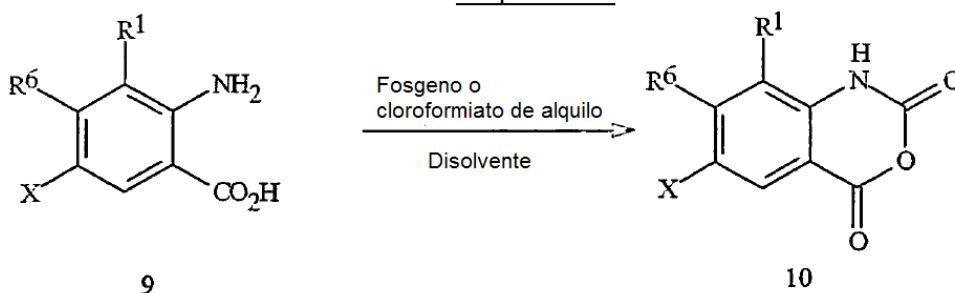
directa de un ácido antranílico no sustituido de Fórmula 11 con *N*-clorosuccinimida (NCS), *N*-bromosuccinimida (NBS) o *N*-yodosuccinimida (NIS) respectivamente en disolventes tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) para producir el correspondiente ácido halógeno-sustituido de Fórmula 9.

Esquema 11



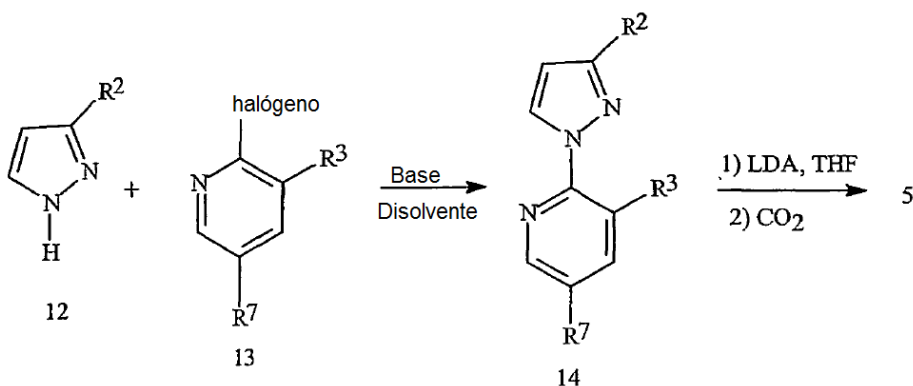
- 5 Como se ilustra en el Esquema 12, los haloanhídridos isatoicos de Fórmula 10 pueden prepararse a partir de ácidos haloantranílicos de Fórmula 9 por reacción con fosgeno (o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno) o un cloroformiato de alquilo, por ej., cloroformiato de metilo, en un disolvente adecuado tal como tolueno o tetrahidrofurano.

Esquema 12



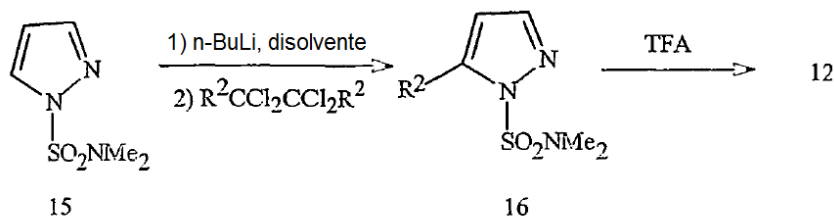
- 10 Los ácidos piridilpirazol carboxílicos de Fórmula 5 pueden prepararse por el método esbozado en el Esquema 13. La reacción del pirazol 12 con una 2-halopiridina de Fórmula 13 en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en a disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo da buenos rendimientos del 1-piridilpirazol 14 con una buena especificidad para la regioquímica deseada. La metalación de 14 con diisopropilamida de litio (LDA) seguida por captación de la sal de litio con dióxido de carbono da el ácido pirazol carboxílico de Fórmula 5.

Esquema 13



Los pirazoles 12 de partida en los que R^2 es CF_3 , Cl o Br son compuestos conocidos. El Pirazol 12 en el que R^2 es CF_3 puede prepararse por procedimientos bibliográficos (J. Fluorine Chem. 1991, 53(1), 61-70). Los pirazoles 12 en los que R^2 es Cl o Br también pueden prepararse por procedimientos bibliográficos (H. Reimlinger y A. Van Overstraeten, Chem. Ber. 1966, 99(10), 3350-7). Un método alternativo útil para la preparación de 12 en el que R^2 es Cl o Br se representa en el Esquema 14. La Metalación del sulfamoil pirazol con *n*-butillitio seguida por halogenación directa del anión con hexacloroetano (siendo R^2 Cl) ó 1,2-dibromotetracloroetano (siendo R^2 Br) da los derivados halogenados 16 (en los que R^2 es Cl o Br). La eliminación del grupo sulfamoilo con ácido trifluoroacético (TFA) a temperatura ambiente transcurre limpiamente y con buen rendimiento para dar los pirazoles 12 en los que R^2 es Cl o Br respectivamente.

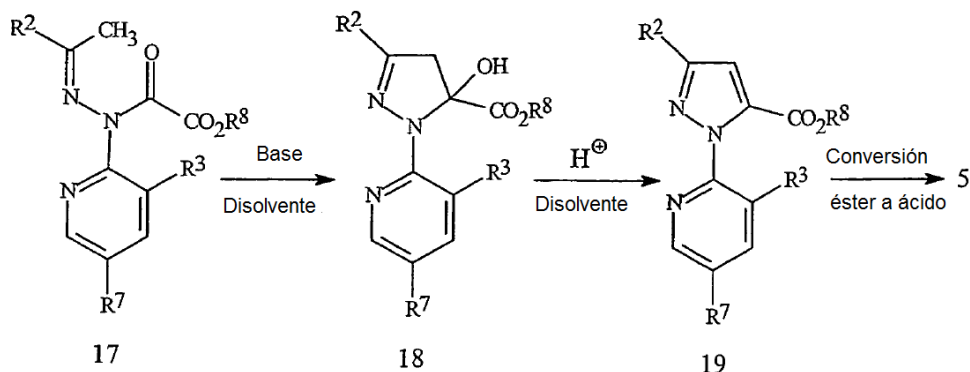
Esquema 14



10

Como una alternativa al método ilustrado en el Esquema 13, los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 5 en la que R^2 es CF_3 también pueden prepararse por el método esbozado en el Esquema 15. La reacción de un compuesto de Fórmula 17 (en la que R^8 es un alquilo de C_1 - C_4) con una base adecuada en un disolvente orgánico adecuado da el producto ciclado de Fórmula 18 después de neutralización con un ácido tal como ácido acético.

Esquema 15



15

La base adecuada puede ser, por ejemplo, pero no se limita a, hidruro de sodio, *t*-butóxido de potasio, dimetil sodio ($CH_3S(O)CH_2Na^+$), carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos (tales como litio, sodio o potasio), fluoruros o hidróxidos de tetraalquilo (tales como metil, etil o butil)amonio, o 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfonina. El disolvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo, pero no se limita a, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilsulfóxido, o *N,N*-dimetilformamida. La reacción de ciclación se lleva usualmente a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a 120°C. Los efectos del disolvente, base, temperatura y tiempo de adición son todos interdependientes, y la selección de las condiciones de reacción es importante para minimizar la formación de subproductos. Una base preferida es fluoruro de tetrabutilamonio.

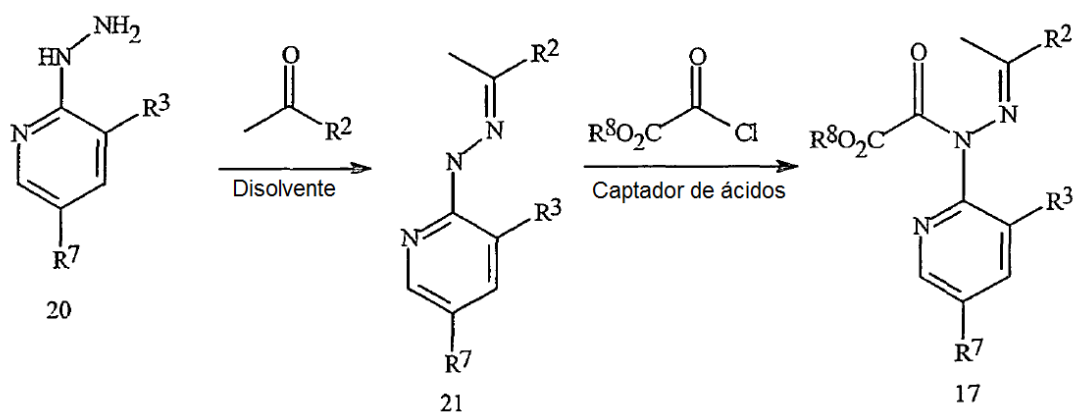
La deshidratación del compuesto de Fórmula 18 para dar el compuesto de Fórmula 19, seguida por hidrólisis de la función del éster carboxílico, da el compuesto de Fórmula 5. La deshidratación se consigue por tratamiento con una cantidad catalítica de un ácido adecuado. Este ácido catalítico puede ser, por ejemplo, pero no se limita a, ácido sulfúrico. En general, la reacción se lleva a cabo usando un disolvente orgánico. Como se dará cuenta un experto en la técnica, las reacciones de deshidratación pueden llevarse a cabo en una amplia variedad de disolventes, por ej., ácido acético, en un intervalo de temperatura en general entre aproximadamente 0 y 200°C, más preferiblemente entre aproximadamente 0 y 100°C. Los ésteres carboxílicos de Fórmula 19 pueden convertirse en ácidos carboxílicos de Fórmula 5 por numerosos métodos que incluyen la escisión nucleófila en condiciones anhidras o

30

métodos hidrolíticos que implican el uso de ácidos o de bases (para una revisión de métodos véase T. W. Greene and P. G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, pp. 224-269). Para el método del Esquema 15, se prefieren métodos hidrolíticos catalizados por bases. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos (tales como litio, sodio o potasio). Por ejemplo, el éster puede disolverse en una mezcla de agua y un alcohol tal como etanol. Tras el tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, el éster se saponifica para dar la sal de sodio o potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, da el ácido carboxílico de Fórmula 5.

Los compuestos de Fórmula 17 en la que R^2 es CF_3 pueden prepararse por el método esbozado en el Esquema 16. El tratamiento de un compuesto tipo hidrazina de Fórmula 20 con una cetona de Fórmula CH_3COR_2 en un disolvente tal como agua, metanol o ácido acético da la hidrazona de Fórmula 21.

Esquema 16

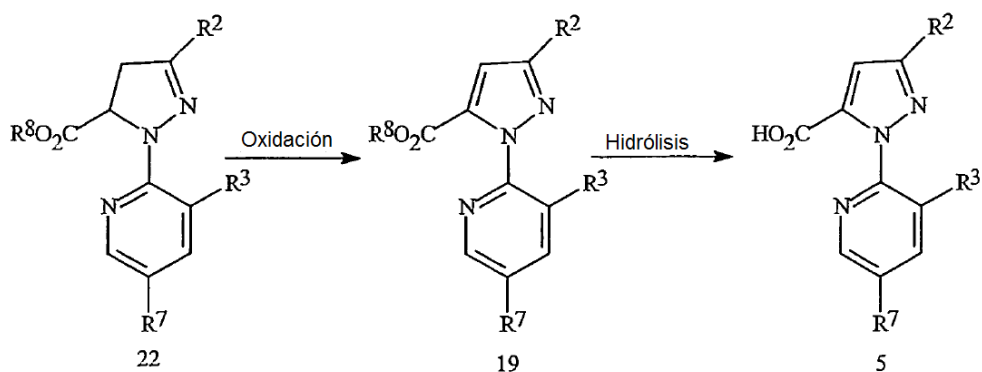


en las que R^2 es CF_3 y R^8 es un alquilo de C_1-C_4 .

Un experto en la técnica reconocerá que esta reacción puede requerir catálisis mediante un ácido opcional y que también puede requerir temperaturas elevadas dependiendo del patrón de sustitución molecular de la hidrazona de Fórmula 21. La reacción de la hidrazona de Fórmula 21 con un clorooxalato de alquilo en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, pero no se limita a, diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de un captador de ácidos tal como trietilamina proporciona el compuesto de Fórmula 17. La reacción se lleva usualmente a cabo a una temperatura entre aproximadamente 0 y 100°C. Los compuestos de hidrazina de Fórmula 20 pueden prepararse métodos estándar, tales como por reacción de la halopiridina correspondiente de Fórmula 13 con hidrazina.

Como alternativa al método ilustrado en el Esquema 13, los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 5 en la que R^2 es Cl o Br también pueden prepararse por el método esbozado en el Esquema 17. La oxidación del compuesto de Fórmula 22, opcionalmente en presencia de un ácido, da el compuesto de Fórmula 19, en la que R^2 es Cl o Br. La hidrólisis de la función éster de ácido carboxílico al ácido carboxílico da el compuesto de Fórmula 5,

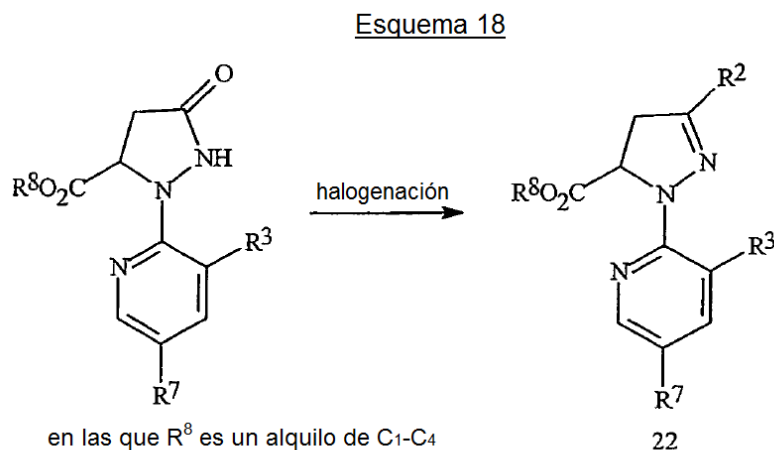
Esquema 17



en las que R^8 es un alquilo de C_1-C_4 .

El agente oxidante para convertir un compuesto de Fórmula 22 en un compuesto de Fórmula 19 puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato de potasio, persulfato de sodio, persulfato de amonio, monopersulfato de potasio (por ej., Oxone®) o permanganato de potasio. Para obtener una conversión completa, debe usarse al menos un equivalente de agente oxidante frente al compuesto de Fórmula 22, preferiblemente entre aproximadamente uno a dos equivalentes. Esta oxidación se lleva típicamente a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un éter, tal como tetrahidrofurano, *p*-dioxano y similares, un éster orgánico, tal como acetato de etilo, carbonato de dimetilo y similares, o un disolvente orgánico polar aprótico tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo y similares. Los ácidos adecuados para usar en la etapa de oxidación incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzoico y similares. Pueden usarse de uno a cinco equivalentes de ácido. El oxidante preferido es persulfato de potasio y la oxidación se lleva preferiblemente a cabo en presencia de ácido sulfúrico. La reacción puede llevarse a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 22 en el disolvente deseado y, si se usa, el ácido. A continuación, el oxidante puede añadirse a un caudal conveniente. La temperatura de reacción se varía típicamente de una tan baja como aproximadamente 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente con el fin de obtener un tiempo de reacción razonable para terminar la reacción. Métodos adecuados para convertir el éster de Fórmula 19 en el ácido carboxílico de Fórmula 5 ya se han descrito para el Esquema 15.

Los compuestos de Fórmula 22, en la que R^2 es halógeno y R^8 es un alquilo de C_1-C_4 , pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 23 como se muestra en el Esquema 18.



El tratamiento de un compuesto de Fórmula 23 con un reactivo halogenante, usualmente en presencia de un disolvente, da el correspondiente halo compuesto de Fórmula 22. Los reactivos halogenantes que pueden usarse incluyen oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialkilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Los preferidos son los oxihaluros de fósforo y los pentahaluros de fósforo. Para obtener una conversión completa, deben usarse al menos 0,33 equivalentes de oxihaluro de fósforo frente al compuesto de Fórmula 23, preferiblemente entre aproximadamente 0,33 y 1,2 equivalentes. Para obtener una conversión completa, deben usarse al menos 0,20 equivalentes de pentahaluro de fósforo frente al compuesto de Fórmula 23, preferiblemente entre aproximadamente 0,20 y 1,0 equivalentes. Disolventes típicos para esta halogenación incluyen alcanos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, disolventes aromáticos, tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres, tales como tetrahidrofurano, *p*-dioxano, dietil éter, y similares, y disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, y similares. Opcionalmente, puede añadirse una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilnilina o similares. Además un catalizador tal como *N,N*-dimetilformamida, también es una opción. Es preferido el procedimiento en el cual el disolvente es acetonitrilo y una base está ausente. Típicamente, cuando se usa acetonitrilo como disolvente no se requiere ni una base ni un catalizador. El procedimiento preferido se lleva a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 23 en acetonitrilo. El reactivo halogenante se añade a continuación en un tiempo conveniente, y la mezcla se mantiene entonces a la temperatura deseada hasta que la reacción ha finalizado. La temperatura de reacción está típicamente entre 20°C y el punto de ebullición del acetonitrilo, y el tiempo de reacción es típicamente menor que 2 horas. La masa de reacción se

neutraliza a continuación con una base inorgánica, tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares, o una base orgánica, tal como acetato de sodio. El producto deseado de Fórmula 22 puede aislarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cristalización, extracción y destilación.

5 Alternativamente, los compuestos de Fórmula 22 en la que R² es Br o Cl pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de Fórmula 22 en la que R² es un halógeno diferente (por ej., Cl para obtener la
 10 Fórmula 22 en la que R² es Br) o un grupo sulfonato tal como *p*-toluensulfonato, bencensulfonato y metanosulfonato con bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente. Mediante este método, el sustituyente R² halógeno o sulfonato en el compuesto de Fórmula 22 es reemplazado por el Br o el Cl del bromuro de hidrógeno o
 15 cloruro de hidrógeno, respectivamente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como dibromometano, diclorometano, ácido acético, acetato de etilo o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo a o cerca de la presión atmosférica en un depósito a presión. El reactivo halogenante puede añadirse en forma de un gas a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de Fórmula 23 y el disolvente. Cuando en el compuesto de
 20 partida de Fórmula 22 R² es un halógeno tal como Cl, la reacción se lleva preferiblemente a cabo de tal forma que burbujeando o mediante otro medio adecuado se separa el haluro de hidrógeno de la reacción. Alternativamente, el reactivo halogenante puede disolverse en primer lugar en un disolvente inerte en el que es muy soluble (tal como ácido acético) antes de entrar en contacto con el compuesto de Fórmula 23 solo o en disolución. La reacción puede
 25 llevarse a cabo entre aproximadamente 0 y 100°C, lo más convenientemente cerca de temperatura ambiente (por ej., aproximadamente 10 a 40°C), y más preferiblemente entre aproximadamente 20 y 30°C. La adición de un catalizador tipo ácido de Lewis (tal como tribromuro de aluminio para preparar la Fórmula 22 en la que R² es Br) puede facilitar la reacción. El producto de Fórmula 22 se aísla mediante los métodos usuales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen extracción, destilación y cristalización.

Los compuestos de partida de Fórmula 22 en la que R² es un grupo sulfonato pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 23 por métodos estándar tales como tratamiento con un cloruro de sulfonilo (por ej., cloruro de *p*-toluensulfonilo) y una base tal como una amina terciaria (por ej., trietilamina) en un
 25 disolvente adecuado tal como diclorometano.

Se reconoce que algunos reactivos y algunas condiciones de reacción descritas anteriormente para preparar compuestos de Fórmula 1 pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los compuestos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudará a obtener los productos deseados. El uso y selección de los grupos protectores será evidente para un experto en síntesis química (véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Un experto en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como se representa en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar etapas sintéticas adicionales de rutina no descritas en detalle para finalizar la síntesis de los compuestos de Fórmula 1. Un experto en la técnica también reconocerá que puede ser necesario
 30 realizar una combinación de las etapas ilustradas en los esquemas anteriores en un orden diferente que el implicado por la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula 1.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica que use la descripción precedente puede utilizar la presente invención en su extensión más completa. Los siguientes ejemplos han, por lo tanto, de interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitantes de la descripción en modo alguno. Las etapas en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida de cada etapa puede no haber sido necesariamente preparado mediante un experimento preparativo particular cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. Los porcentajes son en peso excepto para mezclas cromatográficas de disolventes o cuando se indique otra cosa. Las partes y porcentajes para mezclas cromatográficas de disolventes son en volumen a menos que indique otra cosa. Los espectros ¹H RMN se dan en ppm campo abajo del tetrametilsilano; "s" quiere decir singlete, "d" quiere decir doblete, "t" quiere decir triplete, "q" quiere decir cuarteto, "m" quiere decir multiplete, "dd" quiere decir doblete de dobletes, "dt" quiere decir doblete de tripletes, y "br s" quiere decir singlete ancho.

Ejemplo 1 (referencia)

50 Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Etapas A: Preparación de ácido 2-amino-3-metil-5-yodobenzoico

Se añadió *N*-yodosuccinimida (7,8 g, 34,7 mmoles) a una disolución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (Aldrich, 5 g, 33 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL), y la mezcla de reacción se suspendió en un baño de aceite a 75°C durante toda la noche. Se eliminó el calor y la mezcla de reacción se vertió a continuación lentamente sobre hielo-

agua (100 mL) para precipitar un sólido gris claro. El sólido se filtró y se lavó cuatro veces con agua y después se colocó en un horno a vacío a 70°C para secarlo durante toda la noche. El compuesto intermedio deseado fue aislado como un sólido gris claro (8,8 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,86 (d,1H), 7,44 (d,1H), 2,08 (s,3H).

5 Etapa B: Preparación de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (99,0 g, 0,77 moles) y 3-(trifluorometil)-pirazol (83 g, 0,71 moles) en *N,N*-dimetilformamida seca (300 mL) se añadió carbonato de potasio (166,0 g, 1,2 moles) y la reacción se calentó a continuación a 110-125°C en 48 horas. La reacción se enfrió a 100°C y se filtró a través del coadyuvante de filtración tipo tierra de diatomeas Celite® para separar los sólidos. La *N,N*-dimetilformamida y la dicloropiridina en exceso se separaron por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e. 139-141°C, 7 mm) dio 113,4 g del compuesto intermedio deseado como un aceite amarillo transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,45 (d,1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d,1H), 7,36 (t,1H), 6,78 (s,1H).

Etapa C: Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

15 A una disolución de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina (es decir el producto tipo pirazol de la Etapa B) (105,0 g, 425 mmoles) en tetrahidrofurano seco (700 mL) a -75°C se añadió vía una cánula a -30°C una disolución de diisopropilamida de litio (425 mmoles) en tetrahidrofurano seco (300 mL). La disolución roja intensa se agitó durante 15 minutos, tiempo después del cual se borboteó a su través dióxido de carbono a -63°C hasta que la disolución se tornó de color amarillo pálido y la exotermicidad cesó. La reacción se agitó durante 20 minutos adicionales y luego se paró rápidamente con agua (20 mL). El disolvente se separó a presión reducida, y la mezcla de reacción se repartió entre éter y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 N. Los extractos acuosos se lavaron con éter (3x), se filtraron a través de un filtro con un coadyuvante de filtración tipo tierra de diatomeas Celite® para separar los sólidos residuales, y luego se acidificó a un pH de aproximadamente 4, en cuyo momento se formó un aceite naranja. La mezcla acuosa se agitó vigorosamente y se añadió ácido adicional para disminuir el pH a 2,5-3. El aceite naranja solidificó en forma de sólido granular, el cual se filtró, se lavó sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 1 N, y se secó a vacío a 50°C para dar 130 g del producto del título como un sólido blanco apagado. El producto de otra reacción que siguió un procedimiento similar fundió a 175-176°C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,71 (s,1H), 7,76 (dd,1H), 8,31 (d,1H), 8,70 (d,1H).

Etapa D: Preparación de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

30 A una disolución de cloruro de metanosulfonilo (2,91 mL, 37,74 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (es decir el ácido carboxílico producto de la Etapa C) (10,0 g, 34,31 mmoles) y trietilamina (4,78 mL, 34,31 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a -5°C. La temperatura de reacción se mantuvo a continuación a 0°C a lo largo de la sucesiva adición de los reactivos. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió ácido 2-amino-3-metil-5-yodobenzoico (es decir, el producto de la Etapa A) (9,51 g, 34,31 mmoles) y se continuó la agitación durante 10 minutos adicionales. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (9,56 mL, 68,72 mmoles) en acetonitrilo (15 mL), y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos, seguida por la adición de cloruro de metanosulfonilo (2,91 mL, 37,74 mmoles). La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 8,53 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,59 (dd, 1H), 8,35 (d,1H), 7,97 (dd,1H), 7,86 (d,1H), 7,49 (m,2H), 1,79 (s,3H).

Etapa E: Preparación de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

45 A una disolución de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir el producto tipo benzoxazinona de la Etapa D) (500 mg, 0,94 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadieron yoduro de cobre (I) (180 mg, 0,094 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,4 mg, 0,047 mmoles) y cianuro de cobre (I) (420 mg, 4,7 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante toda la noche, se añadieron cianuro de cobre (I) (420 mg, 4,7 mmoles), yoduro de cobre (I) (107 mg, 0,56 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (325 mg, 0,28 mmoles) adicionales y se continuó el reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió de color negro, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite®, seguida por tres lavados con una disolución acuosa de

bicarbonato de sodio al 10% y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 410 mg del compuesto del título como un sólido bruto amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,59 (dd,1H), 8,33 (d,1H), 8,03 (dd,1H), 7,95 (d,1H), 7,56 (m,2H), 1,88 (s,3H).

5 Etapa F: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(aminocarbonil)fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

A una disolución de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir el producto tipo cianobenzoxazinona de la Etapa E) (200 mg, 0,46 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota hidróxido de amonio (0,5 mL, 12,8 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante cinco minutos, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. El disolvente tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 620 mg del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido que fundió a 200-202°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,75 (s,1H), 8,43 (dd,1H), 7,9 (dd,1H), 7,77 (s,1H), 7,73 (s,1H), 7,45 (m,1H), 7,25 (s,1H), 6,21 (bs,1H), 5,75 (bs,1H), 2,26 (s,3H).

Ejemplo 2

15 Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-yodo-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

20 A una disolución de 2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo benzoxazinona del Ejemplo 1, Etapa D) (500 mg, 0,94 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió gota a gota metilamina (disolución 2,0 M en THF, 1,4 mL, 2,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. El disolvente tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,25 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,55 (s,1H), 7,50 (s,1H), 7,46 (s,1H), 7,40 (m,1H), 6,15 (d,1H), 2,93 (d,3H), 2,12 (s,3H).

Etapa B: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

30 A una disolución de 1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-yodo-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (es decir el producto tipo diamida de la Etapa A) (410 mg, 0,72 mmoles) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió yoduro de cobre(I) (24 mg, 0,126 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0,060 mmoles) y cianuro de cobre(I) (640 mg, 7,2 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite®, seguido por tres lavados con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 114 mg del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco, que fundió a 214-216°C.

40 ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,70 (s,1H), 8,46 (dd,1H), 7,87 (dd,1H), 7,57 (s,2H), 7,45 (m,1H), 7,31 (s,1H), 6,35 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (s,3H).

Ejemplo 3

Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 3-cloro-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida

45 A una disolución de *N*-dimetilsulfamoilpirazol (188,0 g, 1,07 mol) en tetrahidrofurano seco (1500 mL) a -78°C se añadió gota a gota una disolución de *n*-butillitio 2,5 M (472 mL, 1,18 mol) en hexano mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 45 minutos adicionales, tiempo después del cual se añadió gota a gota una disolución de hexacloroetano (279 g, 1,18

mol) en tetrahidrofurano (120 mL). La mezcla de reacción se mantuvo durante una hora a -78°C, se calentó a -20°C y a continuación la reacción se paró rápidamente con agua (1 L). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (4 x 500 mL); los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente para dar 160 g del producto del compuesto del como un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,71 (s,1H), 6,33 (s,1H), 3,07 (d,6H).

Etapa B: Preparación de 3-cloropirazol

Se añadió gota a gota a ácido trifluoroacético (290 mL) 3-cloro-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir el producto tipo cloropirazol de la Etapa A) (160 g), y la mezcla de reacción se agitó at temperatura ambiente durante 1,5 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en hexano, los sólidos insolubles se separaron por filtración, y el hexano se concentró para dar el producto bruto como un aceite. El producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice usando éter/hexano (40:60) como eluyente para dar 64,44 g del producto del título como un sólido amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,39 (s,1H), 7,76 (s,1H), 9,7 (br s,1H).

Etapa C: Preparación de 3-cloro-2-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina

A una mezcla of 2,3-dicloropiridina (92,70 g, 0,729 mol) y 3-cloropirazol (es decir, el producto de la Etapa B) (64,44 g, 0,729 mol) en *N,N*-dimetilformamida (400 mL) se añadió carbonato de potasio (147,78 g, 1,06 mol), y la mezcla de reacción se calentó a continuación a 100°C durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre hielo y agua. Los sólidos precipitados se filtraron y lavaron con agua. La torta sólida del filtro se suspendió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo 20%/hexano como eluyente para dar 39,75 g del producto del título como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,43 (s,1H), 7,26 (m,1H), 7,90 (d,1H), 8,09 (s,1H), 8,41 (d,1H).

Etapa D: Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una disolución de 3-cloro-2-(3-cloro-1*H*-pirazol-1-il)piridina (es decir, el producto tipo pirazol de la Etapa C) (39,75 g, 186 mmoles) en tetrahidrofurano seco (400 mL) a -78°C se añadió gota a gota a una disolución de diisopropilamida de litio 2,0 M (93 mL, 186 mmoles) en tetrahidrofurano. Se borboteó dióxido de carbono a través de la disolución ámbar durante 14 minutos, tiempo después del cual la disolución se tornó amarillo pardo pálido. La reacción se basificó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con éter (2x500 mL). Los extractos acuosos se acidificaron con ácido clorhídrico 6 N seguido por extracción con acetato de etilo (3x500 mL). Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 42,96 g del producto del título como un sólido blanco apagado. El producto de otra reacción que siguió el mismo procedimiento fundió a 198-199°C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,99 (s,1H), 7,45 (m,1H), 7,93 (d,1H), 8,51 (d,1H).

Etapa E: Preparación de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

A una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,73 mL, 8,13 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (es decir el producto tipo ácido carboxílico de la Etapa D) (2,0 g, 7,75 mmoles) y trietilamina (1,08 mL, 7,75 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 15 minutos a 0°C. A continuación, se añadió ácido 2-amino-3-metil-5-yodobenzoico (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (2,14 g, 7,75 mmoles), y se continuó la agitación durante 5 minutos adicionales. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (2,17 mL, 15,15 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó 40 minutos a 0°C, y luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,73 mL, 8,13 mmoles). La mezcla de reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (1x20 mL) y salmuera (1x20 mL), se secó (MgSO_4) y se concentró para dar 3,18 g del producto del título como un sólido bruto amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,55 (dd,1H), 8,33 (s,1H), 7,95 (dd,1H), 7,82 (d,1H), 7,45 (m,1H), 7,16 (s,1H), 1,77 (s,3H).

Etapa F: Preparación de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

5 A una disolución de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo benzoxazinona de la Etapa E) (600 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadieron yoduro de cobre(I) (137 mg, 0,72 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (416 mg, 0,36 mmoles) y cianuro de cobre(I) (860 mg, 9,7 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante toda la noche. La reacción se volvió de color negro, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite®, seguido por tres lavados con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 397 mg del compuesto del título como un sólido bruto amarillo.

10 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,50 (q,1H), 8,22 (d,1H), 7,90 (dd,1H), 7,77 (d,1H), 7,45 (m,1H), 7,15 (s,1H), 1,79 (s,3H).

Etapa G: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

15 A una disolución de 2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (por ej., el producto tipo cianobenzoxazinona de la Etapa F) (100 mg, 0,25 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota metilamina (disolución 2,0 M en THF, 0,5 mL, 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. El disolvente tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida; y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (52 mg), el cual se descompuso en el aparato de fusión por encima de 140°C.

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 10,55 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,55 (d,2H), 7,40 (m,1H), 6,97 (d,1H), 6,30 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (d,3H).

Ejemplo 5

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

25 Etapa A: Preparación de 3-bromo-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida

A una disolución de *N,N*-dimetilsulfamoylpirazol (44,0 g, 0,251 mol) en tetrahidrofurano seco (500 mL) a -78°C se añadió gota a gota una disolución de *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 105,5 mL, 0,264 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60°C. Durante la adición se formó un sólido espeso. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se mantuvo durante unos 15 minutos adicionales, tiempo después del cual se añadió gota a gota una disolución de 1,2-dibromotetracloroetano (90 g, 0,276 mol) en tetrahidrofurano (150 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se tornó naranja transparente; se continuó la agitación durante unos 15 minutos adicionales. El baño a -78°C se separó y la reacción se paró rápidamente con agua (600 mL). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (4x), y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice usando cloruro de metileno-hexano (50:50) como eluyente para dar 57,04 g del producto del título como un aceite incoloro transparente.

35 ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,07 (d,6H), 6,44 (m,1H), 7,72 (m,1H).

Etapa B: Preparación de 3-bromopirazol

40 Se añadió lentamente 3-bromo-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-sulfonamida (es decir, el producto tipo bromopirazol de la Etapa A) (57,04 g) a ácido trifluoroacético (70 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en hexano, los sólidos insolubles se separaron por filtración, y el hexano se evaporó para dar el producto bruto como un aceite. El producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía de gel de sílice usando acetato de etilo/diclorometano (10:90) como eluyente para dar un aceite. El aceite se suspendió en diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo con cloruro de metileno (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 25,9 g del producto del título como un sólido blanco, p.f. 61-64°C. ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,4 (br s, 1H).

45 Etapa C: Preparación de 2-(3-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-cloropiridina

50 A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (27,4 g, 185 mmoles) y 3-bromopirazol (es decir, el producto de la Etapa B) (25,4 g, 176 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (88 mL) se añadió carbonato de potasio (48,7 g, 352 mmoles), y la

mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo y agua (800 mL). Se formó un precipitado. Los sólidos precipitados se agitaron durante 1,5 h, se filtraron y se lavaron con agua (2x100 mL). La torta sólida del filtro se suspendió en cloruro de metileno y se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1N, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 39,9 g de un sólido rosa. El sólido bruto se suspendió en hexano y se agitó vigorosamente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron para dar el producto del título como un polvo blanco apagado (30,4 g) que por RMN se determinó tenía una pureza > 94 %. Este material se usó sin más purificación en la Etapa D. ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,52 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

10 Etapa D: Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una disolución de 2-(3-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-cloropiridina (es decir, el producto tipo pirazol de la Etapa C) (30,4 g, 118 mmoles) en tetrahidrofurano seco (250 mL) a -76°C se añadió gota a gota una disolución de diisopropilamida de litio (118 mmoles) en tetrahidrofurano a un caudal tal que la temperatura se mantuviera por debajo de -71°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -76°C, y a continuación se borboteó dióxido de carbono por la misma durante 10 minutos, causando que se calentara a -57°C. La mezcla de reacción se calentó a -20°C y se la reacción se paró rápidamente con agua. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se suspendió en agua (1 L) y éter (500 mL), y luego se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 20 mL). Los extractos acuosos se lavaron con éter y se acidificaron con ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 27,7 g del producto del título como un sólido marrón. El producto de otra reacción que siguió un procedimiento similar fundió a 200-201°C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,25 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

A una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,54 mL, 6,94 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (es decir, el producto tipo ácido carboxílico de la Etapa D) (2,0 g, 6,7 mmoles) y trietilamina (0,92 mL, 6,7 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 15 minutos a 0°C. A continuación, se añadió ácido 2-amino-3-metil-5-yodobenzoico (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (1,8 g, 6,7 mmoles), y se continuó la agitación durante unos 5 minutos adicionales. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (1,85 mL, 13,2 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) mientras la temperatura se mantenía por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó 40 minutos a 0°C, y luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,54 mL, 6,94 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (1x20 mL) y salmuera (1x20 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 2,24 g del producto del título como un sólido bruto amarillo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,77 (s, 3H).

Etapa F: Preparación de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

A una disolución de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo benzoxazinona de la Etapa E) (600 mg, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió yoduro de cobre(I) (126 mg, 0,76 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (382 mg, 0,33 mmoles) y cianuro de cobre(I) (800 mg, 8,8 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante toda la noche. La reacción se volvió de color negro, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite®, seguido por tres lavados con una disolución de bicarbonato de sodio al 10% y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar 440 mg del compuesto del título como un sólido bruto amarillo.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,55 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 1,86 (s, 3H).

Etapa G: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

A una disolución de 2-[3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-8-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo cianobenzoxazinona de la Etapa F) (100 mg, 0,22 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota metilamina (disolución 2,0 M en THF, 0,5 mL, 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó

durante 5 minutos, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. El disolvente tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (41 mg), que se descompuso en el aparato de fusión por encima de 180°C.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,55 (s,1H), 8,45 (dd,1H), 7,85 (dd,1H), 7,57 (s,2H), 7,37 (m,1H), 7,05 (s,1H), 6,30 (d,1H), 2,98 (d,3H), 2,24 (s,3H).

Ejemplo 7

Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[2-cloro-4-ciano-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

- 10 Etapa A: Preparación de ácido 2-amino-3-cloro-5-yodobenzoico

A una disolución de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (Aldrich, 5 g, 29,1 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se añadió *N*-yodosuccinimida (5,8 g, 26 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. Se eliminó el calor y la mezcla de reacción se vertió a continuación lentamente sobre hielo-agua (100 mL) para precipitar un sólido pardo claro. El sólido se filtró y se lavó cuatro veces con agua y después se colocó en un horno a vacío a 70°C para secarlo durante toda la noche. El compuesto intermedio deseado fue aislado como un sólido pardo claro (7,2 g). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,96 (d, 1H), 7,76 (t,1H).

Etapa B: Preparación de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

A una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,31 mL, 4,07 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (es decir, el producto tipo ácido carboxílico del Ejemplo 3, Etapa D) (1,0 g, 3,87 mmoles) y trietilamina (0,54 mL, 3,87 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 15 minutos a 0°C. A continuación, se añadió el ácido 2-amino-3-cloro-5-yodobenzoico (es decir, el producto de la Etapa A) (1,15 g, 3,87 mmoles), y se continuó la agitación durante unos 5 minutos adicionales. A continuación, se añadió gota a gota una disolución de trietilamina (1,08 mL, 7,74 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) mientras la temperatura se mantenía por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó 40 minutos a 0°C, y luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,31 mL, 4,07 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% (1x20 mL) y salmuera (1x20 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 575 mg del compuesto del título como un sólido bruto amarillo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,55 (q, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona

A una disolución de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-yodo-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo benzoxazinona de la Etapa B) (575 mg, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadieron yoduro de cobre(I) (840 mg, 0,44 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (255 mg, 0,22 mmoles) y cianuro de cobre(I) (500 mg, 5,5 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación a reflujo durante toda la noche. La reacción se volvió de color negro, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de Celite®, seguida por tres lavados con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y una vez con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para dar 375 mg del compuesto del título como un sólido bruto amarillo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,55 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,5 (m, 1H).

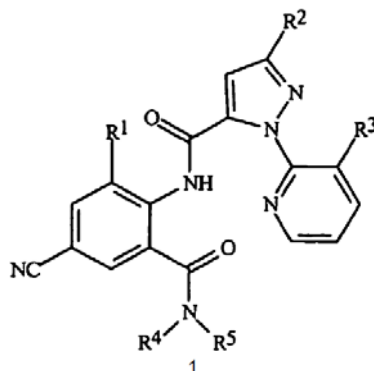
Etapa D: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[2-cloro-4-ciano-6-[(metilamino)carbonil]-fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

45 A una disolución de 8-cloro-2-[3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]-6-ciano-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona (es decir, el producto tipo cianobenzoxazinona de la Etapa C) (187 mg, 0,446 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota metilamina (disolución 2,0 M en THF, 0,5 mL, 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, momento en el cual la cromatografía de capa fina sobre gel de sílice confirmó la finalización de la reacción. El disolvente tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, y el sólido residual se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 49 mg del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco que fundió a 197-200°C.

^1H RMN (CDCl_3): δ 10,05 (bs,1H), 8,45 (q,1H), 7,85 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 7,59 (d,1H), 7,38 (m,1H), 7,02 (s,1H), 6,35 (d,1H), 2,94 (d,3H).

Mediante los procedimientos descritos en la presente memoria junto con los métodos conocidos en la técnica, pueden prepararse los siguientes compuestos de la Tabla 1. En las tablas que siguen se usan las siguientes abreviaturas: *i* quiere decir iso, Me quiere decir metilo, Et quiere decir etilo e *i*-Pr quiere decir isopropilo.

Tabla 1



| <u>R1</u> | <u>R2</u> | <u>R3</u> | <u>R4</u> | <u>R5</u> | <u>R1</u> | <u>R2</u> | <u>R3</u> | <u>R4</u> | <u>R5</u> |
|-----------|-----------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|--------------|-----------|
| Me | Cl | Cl | Me | H | Cl | Cl | Cl | Me | H |
| Me | Cl | Cl | Et | H | Cl | Cl | Cl | Et | H |
| Me | Cl | Cl | <i>i</i> -Pr | H | Cl | Cl | Cl | <i>i</i> -Pr | H |
| Me | Br | Cl | Me | H | Cl | Br | Cl | Me | H |
| Me | Br | Cl | Et | H | Cl | Br | Cl | Et | H |
| Me | Br | Cl | <i>i</i> -Pr | H | Cl | Br | Cl | <i>i</i> -Pr | H |
| Me | CF ₃ | Cl | Me | H | Cl | CF ₃ | Cl | Me | H |
| Me | CF ₃ | Cl | Et | H | Cl | CF ₃ | Cl | Et | H |
| | | | | | Cl | CF ₃ | Cl | <i>i</i> -Pr | H |

Formulación/utilidad

Los compuestos de esta invención se usarán en general como una formulación o composición con un vehículo adecuado para uso agronómico o no agronómico que comprende al menos uno de un diluyente líquido, un diluyente sólido o un tensioactivo. Los ingredientes de la formulación o composición se seleccionan para que sean consistentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, el modo de aplicación y factores medioambientales tales como el tipo de suelo, la humedad y la temperatura. Las formulaciones útiles incluyen líquidos tales como disoluciones (incluyendo concentrados emulsionables), suspensiones, emulsiones (incluyendo microemulsiones y/o suspoemulsiones) y similares, que opcionalmente pueden espesarse para formar geles. Las formulaciones útiles incluyen adicionalmente sólidos tales como polvos finos, polvos, gránulos, pelets, comprimidos, películas y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o solubles en agua. El ingrediente activo puede estar (micro)encapsulado y formando además una suspensión o formulación sólida; alternativamente, la formulación entera del ingrediente activo puede estar encapsulada (o "revestida"). La encapsulación puede controlar o retrasar la liberación del ingrediente activo. Las formulaciones pulverizables pueden extenderse en medios adecuados y usarse en volúmenes de pulverización de aproximadamente uno a varios cientos de litros por hectárea. Las composiciones de alta concentración se usan principalmente como intermedios para generar formulaciones adicionales.

Las formulaciones contendrán típicamente cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente y tensioactivo, dentro de los siguientes intervalos aproximados que suman hasta 100 por ciento en peso.

| | Porcentaje en peso | | |
|--|--------------------|-----------|--------------|
| | Ingrediente activo | Diluyente | Tensioactivo |
| Gránulos, comprimidos y polvos dispersables en agua y solubles en agua | 5-90 | 0-94 | 1-15 |
| Suspensiones, emulsiones, disoluciones (incluyendo concentrados emulsionables) | 5-50 | 40-95 | 0-15 |
| Polvos finos | 1-25 | 70-99 | 0-5 |
| Gránulos y pelets | 0,01-99 | 4-99,99 | 0-15 |
| Composiciones de alta concentración | 90-99 | 0-10 | 0-2 |

5 Los diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins, et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2ª Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey. Los diluyentes líquidos típicos se describen en Marsden, Solvents Guide, 2ª Ed., Interscience, Nueva York, 1950. McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, así como Sisely y Wood, Enciclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964, listan tensioactivos y usos recomendados. Todas las formulaciones pueden contener cantidades menores de aditivos para reducir la espuma, el apelmazamiento, la corrosión, el crecimiento microbiano y similares, o espesantes para aumentar la viscosidad.

10 Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, alcoholes polietoxilados, alquilfenoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilado, sulfosuccinatos de dialquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilbenceno, organosiliconas, N,N-dialquiltauratos, sulfonatos de lignina, condensados de formaldehído y naftalensulfonato, policarboxilatos, y copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno. Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, almidón, azúcar, sílice, talco, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato sódico, y sulfato sódico. Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-alquilpirrolidona, etilenglicol, polipropilenglicol, parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, aceites de oliva, ricino, linaza, tung, sésamo, maíz, cacahuete, semilla de algodón, semilla de soja, colza y coco, ésteres de ácidos grasos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, y alcoholes tales como metanol, ciclohexanol, decanol y alcohol tetrahidrofurfurílico.

20 Las disoluciones, que incluyen los concentrados emulsionables, se pueden preparar por simple mezclado de los ingredientes. Los polvos finos y polvos normales pueden prepararse por mezclado y, usualmente, por molido en un molino de martillos o molino que usa la energía de un fluido. Las suspensiones se preparan usualmente por molienda vía húmeda; véase, por ejemplo, el documento U.S. 3.060.084. Los gránulos y pelets se pueden preparar pulverizando el material activo sobre vehículos granulares preformados o mediante técnicas de aglomeración. Véanse Browning "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre, 1967, pp. 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, y la Publicación PCT WO 91/13546. Los pelets pueden prepararse como se describe en el documento U.S. 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua pueden prepararse como se muestra en los documentos U.S. 4.144.050, U.S. 3.920.442 y DE 3.246.493. Los comprimidos pueden prepararse como se muestra en los documentos U.S. 5.180.587, U.S. 5.232.701 y U.S. 5.208.030. Las películas se pueden preparar como se muestra en los documentos 30 GB 2.095.558 y U.S. 3.299.566.

35 Para información adicional respecto a la técnica de la formulación, véanse T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks y T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Véanse también los documentos U.S. 3.235.361, de la Col. 6, línea 16 a la Col. 7, línea 19 y los Ejemplos 10-41; el documento U.S. 3.309.192, Col. 5, línea 43 a Col. 7, línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; el documento U.S. 2.891.855, Col. 3, línea 66 a Col. 5, línea 17 y Ejemplos 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, JohnWiley and Sons, Inc., Nueva York, 1961, pp. 81-96; y Hence et al., Weed Control Handbook, 8ª Ed, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989.

En los siguientes ejemplos, todos los porcentajes están en peso y todas las formulaciones se preparan por las rutas convencionales. Los números de compuesto se refieren a los compuestos de la Tabla Índice A.

Ejemplo A

Polvo humectable

| | |
|------------------------------------|-------|
| Compuesto 1 | 65,0% |
| Dodecilfenol polietilenglicol éter | 2,0% |
| Ligninsulfonato de sodio | 4,0% |
| Silicoaluminato de sodio | 6,0% |
| Montmorillonita | 23,0% |

5 Ejemplo B

Gránulo

| | |
|---|-------|
| Compuesto 1 | 10,0% |
| Gránulos de atapulgita (materia poco volátil, 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. No. 25-50) | 2,0% |

Ejemplo C

Pellet extruido

| | |
|----------------------------------|-------|
| Compuesto 1 | 25,0% |
| Sulfato de sodio anhidro | 10,0% |
| Ligninsulfonato de calcio bruto | 5,0% |
| Alquilnaftalensulfonato de sodio | 1,0% |
| Bentonita de calcio/magnesio | 59,0% |

Ejemplo D

10 Concentrado emulsionable

| | |
|---|-------|
| Compuesto 1 | 20,0% |
| Mezcla de sulfonatos y éteres de polioxietileno solubles en aceites | 10,0% |
| Isoforona | 70,0% |

Ejemplo E

Gránulo

| | |
|----------------|-------|
| Compuesto 1 | 0,5% |
| Celulosa | 2,5% |
| Lactosa | 4,0% |
| Harina de maíz | 93,0% |

15 Los compuestos de esta invención se caracterizan por patrones residuales metabólicos y/o en el suelo favorable y exhiben actividad que controla un espectro de plagas agronómicas y no agronómicas de invertebrados. Los compuestos de esta invención también se caracterizan por una sistemicidad foliar y aplicados en el suelo favorable en plantas exhibiendo translocación para proteger el follaje y otras partes de las plantas que no entran directamente en contacto con composiciones insecticidas que comprenden los presentes compuestos. (En el contexto de esta descripción "el control de una plaga de invertebrados" quiere decir inhibición del desarrollo de la plaga de invertebrados (incluyendo mortalidad) que provoca una reducción significativa de alimentos o de otra lesión o daño provocado por la plaga; análogamente, se definen expresiones relacionadas). Cuando se menciona en esta

20

descripción, la expresión "plaga de invertebrados" incluye artrópodos, gastrópodos y nemátodos de importancia económica como plagas. La expresión "artrópodo" incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, ciempiés, milpiés, cochinillas y sínfilos. La expresión "gastrópodo" incluye caracoles, babosas y otros Stilommatophora. El término "nemátodo" incluye todos los helmintos, tales como: lombrices, gusanos del corazón, y nemátodos fitófagos (Nematoda), tremátodos (Trematoda), acantocéfalos, y tenias (Cestoda). Los expertos en la técnica reconocerán que no todos los compuestos son igualmente efectivos contra las todas plagas. Los compuestos de esta invención muestran actividad contra plagas agronómicas y no agronómicas económicamente importantes. El término "agronómica" se refiere a la producción de cultivos de campo para alimentos y fibras e incluye el crecimiento de cultivos de cereales (por ej., trigo, avena, cebada, centeno, arroz, maíz), soja, cultivos vegetales (por ej., lechuga, col, tomates, alubias), patatas, patatas dulces, uvas, algodón, y árboles frutales (por ej., frutas pomáceas, frutas de hueso y cítricos). El término "no agronómica" se refiere a otras plagas o aplicaciones hortícolas (por ej., bosques, invernaderos, plantas de viveros u ornamentales no crecidas en el campo), para césped (comercial, golf, residencial, recreacional, etc.), para productos de la madera, de salud pública (ser humano) y animal, para estructuras domésticas y comerciales, para hogares, y para productos almacenados. Por razones de espectro del control de plagas de invertebrados e importancia económica, protección (del daño o lesiones provocadas por plagas de invertebrados) de cultivos agronómicos de algodón, maíz, soja, arroz, cultivos vegetales, patata, patata dulce, uvas y árboles frutales mediante el control de plagas de invertebrados son preferidas las realizaciones de la invención. Las plagas agronómicas o no agronómicas incluyen larvas del orden de los Lepidópteros, tales como orugas militares, gusanos cortadores, gusanos medidores, y heliotines en la familia Noctuidae (por ej., oruga militar tardía (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), oruga militar de la remolacha (*Spodoptera exigua* Hübner), gusano cortador negro (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), gusano medidor de la col (*Trichoplusia ni* Hübner), gusano de las yemas del tabaco (*Heliothis virescens* Fabricius)); gusanos barrenadores, barrenador de los hogares, gusanos tejedores, gusanos del cono, gusanos de la col y esqueletonizadores de la familia Piralidae (por ej., barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* Hübner), gusano de la naranja navel (*Amyelois transitella* Walker), gusano tejedor de la raíz del maíz (*Crambus caliginosellus* Clemens), gusano tejedor del césped (*Herpetogramma licarsisalis* Walker)); orugas del clavel, gusanos de las yemas, gusanos de las semillas, y gusanos de las frutas en la familia Tortricidae (por ej., polilla del manzano (*Cydia pomonella* Linnaeus), polilla del racimo de la vida (*Endopiza viteana* Clemens), polilla de las frutas orientales (*Grapholita molesta* Busck)); y muchos otros lepidópteros económicamente importantes (por ej., polilla dorso de diamante (*Plutella xylostella* Linnaeus), lagarta rosada (*Pectinophora gossypiella* Saunders), polilla gitana (*Lymantria dispar* Linnaeus)); ninfas y adultos del orden Blattodea que incluye cucarachas de las familias Blattellidae y Blattidae (por ej., cucaracha oriental (*Blatta orientalis* Linnaeus), cucaracha asiática (*Blattella asahinai* Mizukubo), cucaracha alemana (*Blattella germanica* Linnaeus), cucaracha de banda marrón (*Supella longipalpa* Fabricius), cucaracha americana (*Periplaneta americana* Linnaeus), cucaracha marrón (*Periplaneta brunnea* Burmeister), cucaracha de Madeira (*Leucofaea maderae* Fabricius)); larvas y adultos de alimentación foliar del orden Coleoptera que incluye gorgojos de las familias Anthribidae, Bruchidae, y Curculionidae (por ej., gorgojo mejicano de la cápsula de algodón (*Anthonomus grandis* Boheman), gorgojo acuático del arroz (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), gorgojo de los graneros (*Sitophilus granarius* Linnaeus), gorgojo del arroz (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)); escarabajos pulga, escarabajos del pepino, gusanos de las raíces, escarabajos de las hojas, escarabajos de la patata, y minadores de las hojas en la familia Chrysomelidae (por ej., escarabajo colorado de la patata (*Leptinotarsa decemlineata* Say), gusano de la raíz del maíz occidental (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); abejorros y otros escarabajos de la familia Scarabaeidae (por ej., escarabajo japonés (*Popillia japonica* Newman) y el abejorro europeo (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); escarabajos de las alfombras de la familia Dermestidae; gusanos de alambre de la familia Elateridae; escarabajos de la corteza de la familia Scolytidae y escarabajos de la harina de la familia Tenebrionidae. Además, las plagas agronómicas y no agronómicas incluyen: adultos y larvas del orden Dermoptera que incluye tijeretas de la familia Forficulidae (por ej., tijereta europea (*Forficula auricularia* Linnaeus), tijereta negra (*Chelisoche morio* Fabricius)); adultos y ninfas del orden Hemiptera y Homoptera tales como, chinches de las plantas de la familia Miridae, cigarras de la familia Cicadidae, saltahojas (por ej. *Empoasca* spp.) de la familia Cicadellidae, chicharritas de las familias Fulgoroidae y Delfacidae, membrácidos de la familia Membracidae, psílidos de la familia Psilidoae, moscas blancas de la familia Aleyrodidae, áfidos de la familia Aphidae, filoxera de la familia Phylloxeridae, cochinillas de la familia Pseudococcidae, insectos escama de las familias Coccidae, Diaspididae y Margarodidae, chinches encaje de la familia Tingidae, chinches hediondos de la familia Pentatomidae, chinches de los pastos (por ej., *Blissus* spp.) y otros chinches de las semillas de la familia Lygaeidae, chinches salivosa de la familia Cercopidae, chinches de la calabaza de la familia Coreidae, chinches rojos y chinches tintóreos del algodón de la familia Pirrhocoridae. También están incluidas como plagas agronómicas y no agronómicas adultos y larvas del orden Acari (ácaros) tales como ácaros araña y ácaros rojos en la familia Tetranychidae (por ej., ácaro rojo europeo (*Panonychus ulmi* Koch), ácaro de dos puntos (*Tetranychus urticae* Koch), ácaro McDaniel (*etran ychus mcdanieli* McGregor)), ácaros planos en la familia Tenuipalpidae (por ej., ácaro plano de los cítricos (*Brevipalpus lewisi* McGregor)), ácaros roya y de las yemas en la familia Eriophyidae y otros ácaros que se alimentan de hojas y ácaros importantes para la salud de los seres humanos y de los animales, es decir, ácaros del polvo en la familia Epidermoptidae, ácaros de los folículos en la familia Demodicidae, ácaros de la harina en la familia Glycyfagidae,

garrapatas en el orden Ixodidae (por ej., garrapata del ciervo (*Ixodes scapularis* Say), garrapata de la parálisis de Australia (*Ixodes holocyclus* Neumann), garrapata americana del perro (*Dermacentor variabilis* Say), garrapata de la estrella solitaria (*Amblyomma americanum* Linnaeus) y ácaros de la sarna y los picores en las familias Psoroptidae, Pyemotidae, y Sarcopidae; adultos e inmaduros del orden Orthoptera que incluye saltamontes, langostas y grillos (por ej., saltamontes migratorios (por ej., *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), saltamontes americanos (por ej., *Schistocerca americana* Drury), langosta del desierto (*Schistocerca gregaria* Forskal), langosta migratoria (*Locusta migratoria* Linnaeus), langosta de los arbustos (*Zonocerus* spp.), grillo doméstico (*Acheta domestica* Linnaeus), grillos topo (*Gryllotalpa* spp.)); adultos e inmaduros del orden Diptera que incluye minadores de las hojas, mosquitos, moscas de la fruta (Tephritidae), moscas de la fruta (por ej., *Oscinella frit* Linnaeus), gusanos del suelo, moscas domésticas (por ej., *Musca domestica* Linnaeus), moscas domésticas menores (por ej., *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), moscas de los establos (por ej., *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), moscas de la cara, moscas del cuerno, moscardones (por ej., *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), y otras plagas de moscas muscoides, moscas del caballo (por ej., *Tabanus* spp.), moscardones (por ej., *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), larvas del ganado (por ej., *Hypoderma* spp.), moscas del ciervo (por ej., *Chrysops* spp.), piojos (por ej., *Melofagus ovinus* Linnaeus) y otros Brachycera, mosquitos (por ej., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), moscas negras (por ej., *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), mosquitos mordedores, moscas de la arena, esciáridas, y otros Nematocera; adultos e inmaduros del orden Thysanoptera que incluye trips de la cebolla (*Thrips tabaci* Lindeman), trips de las flores (*Frankliniella* spp.), y otros trips que se alimentan de las hojas; plagas de insectos del orden Hymenoptera que incluye hormigas (por ej., hormiga roja carpintera (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), hormiga negra carpintera (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), hormiga faraón (*Monomorium faraonis* Linnaeus), pequeña hormiga de fuego (*Wasmannia auropunctata* Roger), hormiga de fuego (*Solenopsis geminata* Fabricius), hormiga roja de fuego importada (*Solenopsis invicta* Buren), hormiga argentina (*Iridomyrmex humilis* Mayr), hormiga loca (*Paratrechina longicornis* Latreille), hormiga del pavimento (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), hormiga del maizal (*Lasius alienus* Forster), hormiga doméstica olorosa (*Tapinoma sessile* Say)), abejas (que incluyen abejas carpintero), avispones, avispas chaquetas amarillas, avispas, y moscas de sierra (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); plagas de insectos del orden Isoptera que incluye la termita subterránea oriental (*Reticulitermes flavipes* Kollar), termita subterránea occidental (*Reticulitermes hesperus* Banks), termita subterránea de Formosa (*Coptotermes formosanus* Shiraki), termita de la madera seca del Oeste de India (*Incisitermes immigrans* Snyder) y otras termitas de importancia económica; plagas de insectos del orden Thysanura tales como el pececillo de plata (*Lepisma saccharina* Linnaeus) y el insecto de fuego (*Thermobia domestica* Packard); plagas de insectos del orden Mallophaga y que incluyen el piojo de la cabeza (*Pediculus humanus capitis* De Geer), piojo coporal (*Pediculus humanus humanus* Linnaeus), piojo del cuerpo del pollo (*Menacanthus stramineus* Nitzsch), piojo mordedor del perro (*Trichodectes canis* De Geer), piojo pelusa (*Goniocotes gallinae* De Geer), piojo del cuerpo de la oveja (*Bovicola ovis* Schrank), piojo nariz corta del ganado (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), piojo nariz larga del ganado (*Linognathus vituli* Linnaeus) y otros piojos parásitos chupadores y mordedores que atacan a los hombres y a los animales; plagas de insectos del orden Siphonoptera que incluye la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), pulga del gato (*Ctenocephalides felis* Bouche), pulga del perro (*Ctenocephalides canis* Curtis), pulga de la gallina (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), pulga pegafuerte (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), pulga del ser humano (*Pulex irritans* Linnaeus) y otras pulgas que afligen a los mamíferos y a los pájaros. Las plagas de invertebrados adicionales cubiertas incluyen: arañas en el orden Araneae tales como la araña reclusa parda (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) y la araña viuda negra (*Latrodectus mactans* Fabricius), y ciempiés en el orden Scutigeraomorpha tales como el ciempiés doméstico (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Los compuestos de la presente invención también tienen actividad sobre los miembros de las Clases Nematoda, Cestoda, Trematoda, y Acanthocephala que incluyen miembros económicamente importantes del orden Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida, y Enoplida tales como, pero no limitados a, plagas agrícolas económicamente importantes (es decir, nemátodos del nudo de la raíz en el género *Meloidioperoyne*, nemátodos de las lesiones en el género *Pratilenchus*, nemátodos rechonchos de la raíz en el género *Trichodorus*, etc.) y plagas para la salud animal y del ser humano (es decir, todos los tremátodos, tenias, y lombrices económicamente importantes, tales como *Strongylus vulgaris* en caballos, *Toxocara canis* en perros, *Haemonchus contortus* en ovejas, *Dirofilaria immitis* Leidy en perros, *Anoplocephala perfoliata* en caballos, *Fasciola hepatica* Linnaeus en rumiantes, etc.).

Los compuestos de la invención muestran una actividad particularmente alta contra plagas del orden Lepidoptera (por ej., *Alabama argillacea* Hübner (gusano de la hoja de algodón), *Archips argyrospila* Walker (rodillos de hojas de árboles frutales), *A. rosana* Linnaeus (rodillo europeo de las hojas) y otras especies *Archips*, *Chilo suppressalis* Walker (barrenador del tallo del arroz), *Cnaphalocrosses Medinalis* Guenee (rodillo de la hoja del arroz), *Crambus caliginosellus* Clemens (gusano tejedor de la raíz del maíz), *Crambus teterrellus* Zincken (gusano tejedor del césped), *Cydia pomonella* Linnaeus (polilla del manzano), *Earias insulana* Boisduval (oruga espinosa), *Earias vittella* Fabricius (oruga moteada), *Helicoverpa armigera* Hübner (oruga americano), *Helicoverpa zea* Boddie (gusano de la mazorca de maíz), *Heliothis virescens* Fabricius (gusano de las yemas del tabaco), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (gusano tejedor del césped), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (polilla del racimo de uva), *Pectinophora gossypiella* Saunders (oruga rosa), *Phyllocnistis citrella* Stainton (minador de las hojas de los cítricos), *Pieris*

brassicae Linnaeus (mariposa blanca grande), *Pieris rapae* Linnaeus (mariposa blanca pequeña), *Plutella xylostella* Linnaeus (polilla dorso de diamante), *Spodoptera exigua* Hübner (oruga militar de la remolacha), *Spodoptera litura* Fabricius (gusano cortador del tabaco, oruga del racimo), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (oruga militar tardía), *Trichoplusia ni* Hübner (gusano medidor de la col) y *Tuta absoluta* Meyrick (minador de las hojas del tomate)). Los compuestos de la invención también tienen una actividad comercialmente significativa sobre los miembros del orden Homoptera que incluyen: *Acyrtosiphon pisum* Harris (pulgón del guisante), *Aphis craccivora* Koch (pulgón del caupí), *Aphis fabae* Scopoli (pulgón negro de las habas), *Aphis gossypii* Glover (pulgón del algodón, pulgón del melón), *Aphis pomi* De Geer (pulgón de la manzana), *Aphis spiraecola* Patch (pulgón espirea), *Aulacorthum solani* Kalténbach (pulgón de la dedalera), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (pulgón de la fresa), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (pulgón ruso del trigo), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (pulgón rosa del manzano), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (pulgón lanígero del manzano), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (pulgón verde harinoso del ciruelo), *Lipaphis erysimi* Kalténbach (pulgón del nabo), *Metopolophium dirrhodum* Walker (pulgón de los cereales), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (pulgón de la patata), *Myzus persicae* Sulzer (pulgón verde del melocotonero y la patata, pulgón verde del melocotonero), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (pulgón de la lechuga), *Pemphigus* spp. (pulgones de las raíces y pulgones de las agallas), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (pulgón de la hoja del maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (pulgón del cerezo-avena), *Schizaphis graminum* Rondani (pulgón verde), *Sitobion avenae* Fabricius (pulgón inglés de los cereales), *Therioaphis maculata* Buckton (pulgón moteado de la alfalfa), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (pulgón negro de los cítricos), y *Toxoptera citricida* Kirkaldy (pulgón marrón de los cítricos); *Adelges* spp. (adélgidos); *Phylloxera devastatrix* Pergande (floxera del pecanero); *Bemisia tabaci* Gennadius (mosca blanca del tabaco, mosca blanca de la patata dulce), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (mosca blanca de la hoja plateada), *Dialeurodes citri* Ashmead (mosca blanca de los cítricos) y *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (mosca blanca de los invernaderos); *Empoasca fabae* Harris (saltahojas de la patata), *Laodelphax striatellus* Fallen (saltapuntas pardo pequeño), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (saltahojas del áster), *Nephotettix cincticeps* Uhler (saltahojas verde), *Nephotettix nigropictus* Stål (saltahojas del arroz), *Nilaparvata lugens* Stål (saltapuntas pardo), *Peregrinus maidis* Ashmead (saltapuntas del maíz), *Sogatella furcifera* Horvath (saltapuntas de dorso blanco), *Sogatodes orizicola* Muir (delfácido del arroz), *Typhlocyba pomaria* McAtee saltahojas del manzano blanco, *Erythroneoura* spp. (saltahojas de la vid); Magicida septendecim Linnaeus (cigarra periódica); *Icerya purchasi* Maskell (cochinilla algodonosa), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (piojo de San José); *Planococcus citri* Risso (cochinilla de los cítricos); *Pseudococcus* spp. (otro grupo de cochinillas); *Cacopsylla piricola* Foerster (psila del peral), *Trioza diospyri* Ashmead (psila del caqui). Estos compuestos también tienen actividad sobre miembros del orden Hemiptera que incluyen: *Acrosternum hilare* Say (chinche hedionda verde), *Anasa tristis* De Geer (chinche de la calabaza), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (chinche), *Corythuca gossypii* Fabricius (chinche de encaje del algodonero), *Cyrtopeltis modesta* Distant (chinche del tomate), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (chinche tintórea), *Euchistus servus* Say (chinche parda hedionda), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (chinche hedionda de una mancha), *Graptostethus* spp. (grupo de chinches que atacan a las semillas), *Leptoglossus corculus* Say (chinche del pie de la hoja del pino), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (chinche deslustrada), *Nezara viridula* Linnaeus (chinche verde de campo), *Oebalus pugnax* Fabricius (chinche del arroz), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (chinche grande del algodón), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (pulga del algodonero). Otros órdenes de insectos controlados por los compuestos de la invención incluyen Thysanoptera (por ejemplo, *Frankliniella occidentalis* Pergande (trip occidental de las flores), *Scirtothrips citri* Moulton (trip de los cítricos), *Sericothrips variabilis* Beach (trip de la soja) y *Thrips tabaci* Lindeman (trip de la cebolla); y el orden Coleoptera (por ejemplo, *Leptinotarsa decemlineata* Say (escarabajo colorado de la patata), *Epilachna varivestis* Mulsant (escarabajo mejicano de la alubia) y gusanos de alambre del género Agriotes, *Athous* o *Limonium*.

Los compuestos de esta invención se pueden mezclar también con uno o más de otros compuestos o agentes biológicamente activos que incluyen insecticidas, fungicidas, nematicidas, bactericidas, acaricidas, reguladores del crecimiento tales como estimulantes del enraizamiento, quimioesterilizantes, productos semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de la alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un plaguicida multicomponente que proporciona un espectro incluso más amplio de utilidad agronómica y no agronómica. Así, la presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional, y puede comprender además al menos uno de un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Ejemplos de tales compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular los compuestos de esta invención son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprid, acetoprol, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, bistriflurón, buprofezina, carbofurano, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifós, clorpirifós-metilo, cromafenozida, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, cromazina, deltametrina, diafentiurón, diazinón, diflubenzurón, dimetoato, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotcarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flucitrinato, tauflualinato, flufenimer (UR-50701), flufenoxurón, gamma-calotrina, halofenozida, hexaflumurón, imidacloprid, indoxacarb, isofenós, lufenurón, malatión, metaldehído, metamidofós, metidatión, metomilo, metopreno, metoxiclor,

metoxifenoazida, metoflutrina, monocrotofós, metoxifenoazida, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamilo, paratión, paratión-metilo, permotrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, protrifenbuto, pimetrozina, piridililo, piriproxifeno, rotenona, S1812 (Valent) espinosad, espiromesifeno (BSN 2060), sulprofós, tebufenoazida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, 5 tolfenpirad, tralometrino, triclorfón y triflumurón; fungicidas tales como acibenzolar-S-metilo, azoxistrobina, benalazi-M, bentiavalicarb, benomilo, blastidicidín-S, mezcla Bordeaux (sulfato de cobre tribásico), boscalid, bromuconazol, butiobato, carpropamid, captafol, captano, carbendazim, cloroneb, clorotalonilo, clotrimazol, oxicloruro de cobre, sales de cobre, cimoxanilo, ciazofamid, ciflufenamid, ciproconazol, ciprodinilo, diclocimet, diclomezina, diclorano, difenoconazol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dodina, edifenfós, epoxiconazol, etaboxam, famoxadona, fenarimol, fenbuconazol, fenhexamid, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidin, fenpropimorf, fentin acetato, 10 fentin hidróxido, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flutolanilo, flutriafol, folpet, fosetil-aluminio, furalaxilo, furametapir, guazatina, hexaconazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isoprotilolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanapirim, mepronilo, metalaxilo, metconazol, metaminostrobina/fenominostrobina, metrafenona, miconazol, miclobutanilo, neo-asozina (metanoarsonato férrico), nuarimol, orizastrobina, oxadixilo, oxpoconazol, penconazol, pencicurón, picobenzamid, picoxistrobina, probenazol, procloraz, propamocarb, propiconazol, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirimetanilo, pirifenox, piroquilón, quinoxifeno, siltiofamo, simeconazol, esipconazol, espiroxamina, azufre, tebuconazol, tetraconazol, tiadinilo, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tolifluanid, triadimefón, triadimenol, triarimol, triciclazol, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, 20 triticonazol, uniconazol, validamicina, vinclozolin y zoxamida; nematocidas tales como aldicarb, oxamilo y fenamifós; bactericidas tales como estreptomocina; acaricidas tales como amitraz, quinometionat, clorobencilato, cihexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, fenbutatina óxido, fenpropatrina, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno y tebufenpirad; y agentes biológicos tales como *Bacillus thuringiensis* que incluyen las ssp. *aizawai* y *kurstaki*, la delta endotoxina del *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, y bacterias entomopatógenas, virus y hongos. 25 Los compuestos de esta invención y sus composiciones se pueden aplicar a plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas para las plagas de invertebrados (tales como la toxina del *Bacillus thuringiensis*). El efecto de los compuestos de esta invención para controlar de plagas de invertebrados de esta invención aplicados de forma exógena puede ser sinérgico con las proteínas toxinas expresadas.

Una referencia general para estos protectores agrícolas es *The Pesticide Manual, 12th Edition*, C. D. S. Tomlin, Ed., 30 British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, R.U., 2000.

Los insecticidas y acaricidas preferidos para mezclar con LOS compuestos de esta invención incluyen piretroides tales como cipermetrina, cihalotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, esfenvalerato, fenvalerato y tralometrino; carbamatos tales como fenotocarb, metomilo, oxamilo y tiodicarb; neonicotinoides tales como clotianidina, imidacloprid y tiacloprid; agentes bloqueantes de los canales neuronales del sodio tales como indoxacarb; lactonas macrocíclicas 35 insecticidas tales como espinosad, abamectina, avermectina y emamectina; antagonistas del ácido γ -aminobutírico (GABA) tales como endosulfano, etiprol y fipronilo; ureas insecticidas tales como flufenoxurón y triflumurón; compuestos miméticos de hormonas juveniles tales como diofenolano y piriproxifeno; pimetrozina; y amitraz. Agentes biológicos preferidos para mezclar con los compuestos de esta invención incluyen *Bacillus thuringiensis* y la delta endotoxina del *Bacillus thuringiensis* así como insecticidas víricos que se encuentran en la naturaleza y 40 modificados genéticamente que incluyen miembros de la familia Baculoviridae así como hongos entomófagos.

Las mezclas más preferidas incluyen una mezcla de un compuesto de esta invención con cihalotrina; una mezcla de un compuesto de esta invención con beta-ciflutrina; una mezcla de un compuesto de esta invención con esfenvalerato; una mezcla de un compuesto de esta invención con metomilo; una mezcla de un compuesto de esta invención con imidacloprid; una mezcla de un compuesto de esta invención con tiacloprid; una mezcla de un compuesto de esta invención con indoxacarb; una mezcla de un compuesto de esta invención con abamectina; una mezcla de un compuesto de esta invención con endosulfano; una mezcla de un compuesto de esta invención con etiprol; una mezcla de un compuesto de esta invención con fipronilo; una mezcla de un compuesto de esta invención con flufenoxurón; una mezcla de un compuesto de esta invención con piriproxifeno; una mezcla de un compuesto de esta invención con pimetrozina; una mezcla de un compuesto de esta invención con amitraz; una mezcla de un compuesto de esta invención con *Bacillus thuringiensis aizawai* o *Bacillus thuringiensis kurstaki* y una mezcla de un compuesto de esta invención con la endotoxina delta del *Bacillus thuringiensis*. 50

En ciertos casos, serán particularmente ventajosas para el tratamiento de la resistencia las combinaciones con otros compuestos o agentes para el control de plagas de invertebrados que tengan un espectro del control similar, pero un modo de acción diferente. Así, las composiciones de la presente invención pueden comprender además una cantidad biológicamente eficaz de al menos un compuesto o agente adicional de el control de plagas de invertebrados que tenga un espectro de el control similar, pero un modo de acción diferente. La puesta en contacto de una planta modificada genéticamente para expresar un compuesto de protección de plantas (por ejemplo, una 55

proteína) o el locus de la planta con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de la presente invención también puede proporcionar un espectro más amplio de protección de las plantas, y puede ser ventajoso para el tratamiento de la resistencia.

5 Las plagas de invertebrados se controlan en aplicaciones agronómicas y no agronómicas aplicando uno o más de los compuestos de esta invención, en una cantidad eficaz, en el entorno de las plagas que incluye el locus agronómico o no agronómico de infestación, en el área a proteger, o directamente sobre las plagas a controlar. Por lo tanto, la presente invención comprende además un método para el control de invertebrados en aplicaciones agronómicas y/o no agronómicas, que comprende poner en contacto los invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención, o con una composición que comprende al menos uno de tales compuestos o con una composición que comprende al menos uno de tales compuestos y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional. Los ejemplos de composiciones adecuadas que comprenden un compuesto de la invención y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional incluyen composiciones granulares en las que el compuesto biológicamente activo adicional está presente en el mismo gránulo que el compuesto de la invención, o en gránulos separados de los del compuesto activo de esta invención.

Un método de contacto preferido es por pulverización. Alternativamente, una composición granular que comprende un compuesto de la invención puede aplicarse al follaje de las plantas o al suelo. Los compuestos de esta invención se suministran también de forma eficaz a través de la absorción de las plantas, poniendo en contacto la planta con una composición que comprenda un compuesto de esta invención aplicado como un rociado de una formulación líquida en el suelo, de una formulación granular al suelo, un tratamiento en una caja de vivero o una inmersión de trasplantes. Los compuestos también son eficaces por aplicación tópica de una composición que comprende un compuesto de esta invención en el locus de infestación. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de un compuesto o una composición de la invención por pulverizaciones directas y residuales, pulverizaciones aéreas, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, crotales, bolos, nebulizadores, fumigantes, aerosoles, polvos y muchos otros. Los compuestos de esta invención también pueden impregnarse en materiales para fabricar dispositivos para el control de invertebrados (por ejemplo, redes antiinsectos).

Se puede incorporar un compuesto de esta invención en una composición cebo que es consumida por una plaga de invertebrados, o se puede usar dentro de dispositivos tales como trampas, dispositivos de cebos, y similares. Tal composición cebo puede estar en forma de gránulos que comprenden: (a) un ingrediente activo, concretamente un compuesto de Fórmula 1, un N-óxido, o sus sales, (b) uno o más materiales alimenticios, (c) opcionalmente un agente atrayente, y (d) opcionalmente uno o más humectantes. Tienen interés los gránulos o composiciones cebo que comprenden entre aproximadamente 0,001 y 5% de ingrediente activo; aproximadamente 40-99% de material alimenticio y/o agente atrayente; y opcionalmente aproximadamente 0,05-10% de humectantes; son eficaces en el control de plagas de invertebrados del suelo en tasas de aplicación muy bajas, particularmente en dosis de ingrediente activo que son letales por ingestión en vez de por contacto directo. Tienen interés ciertos materiales alimenticios que funcionarán como fuente de alimento y como agente atrayente. Los materiales alimenticios incluyen carbohidratos, proteínas y lípidos. Los ejemplos de materiales alimenticios son harina vegetal, azúcar, almidones, grasa animal, aceite vegetal, extractos de levadura y sólidos de la leche. Los ejemplos de atrayentes son odorantes y aromatizantes, tales como extractos de frutas o de plantas, perfumes, u otros componentes de animales o plantas, feromonas u otros agentes conocidos por atraer a una plaga diana de invertebrados. Los ejemplos de humectantes, es decir, agentes que retienen la humedad, son glicoles y otros polioles, glicerina y sorbitol. Tiene interés una composición cebo (y un método que utiliza tal composición cebo) usada para controlar plagas de invertebrados que incluyen individualmente o en combinación hormigas, termitas, y cucarachas. Un dispositivo para controlar una plaga de invertebrados puede comprender la presente composición cebo y un receptáculo adaptado para recibir la composición cebo, en el que el receptáculo tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que la plaga de invertebrados pase a través de la abertura de tal modo que la plaga de invertebrados tenga acceso a la composición cebo desde una posición exterior del receptáculo, y en el que el receptáculo se adapta además para que pueda ser colocado dentro o cerca de un lugar de actividad potencial o conocida de la plaga de invertebrados.

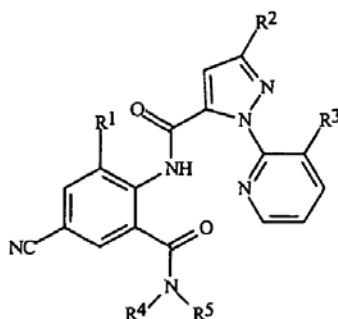
Los compuestos de esta invención se pueden aplicar en su estado puro, pero la aplicación más frecuente será la de una formulación que comprende uno o más compuestos con vehículos, diluyentes y tensioactivos adecuados y posiblemente en combinación con un alimento dependiendo del uso final contemplado. Un método de aplicación preferido implica pulverizar una dispersión acuosa o una solución en aceite refinado de los compuestos. Las combinaciones con aceites de pulverización, concentraciones con aceite de pulverización, esparcidores, adyuvantes, otros disolventes y agentes sinérgicos tales como butóxido de piperonilo a menudo mejoran la eficacia del compuesto. Para usos no agronómicos, tales pulverizaciones se pueden aplicar desde recipientes de aerosoles tales como una lata, una botella u otro recipiente, tanto por medio de una bomba como por su liberación desde un recipiente presurizado, por ejemplo, una lata presurizada de un pulverizador de aerosol. Tales composiciones de

5 pulverización pueden tomar varias formas, por ejemplo, pulverizaciones, neblinas, espumas, humos o nieblas. Tales composiciones de pulverización pueden por lo tanto comprender además propulsantes, agentes espumantes, etc. según sea el caso. Tiene interés una composición pulverizadora que comprende un compuesto o composición de la presente invención y un propulsante. Los propulsantes representativos incluyen, pero no están limitados a, metano, etano, propano, isopropano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofurocarbonos, clorofurocarbonos, éter dimetilico, y mezclas de los anteriores. Tiene interés una composición de pulverización (y un método que utiliza tal composición de pulverización dispensada desde un recipiente de pulverización) usada para controlar una plaga de invertebrados que incluye individualmente o en combinación mosquitos, moscas negras, moscas de los establos, moscas del ciervo, avispas, avispas de chaqueta amarilla, avispones, garrapatas, arañas, hormigas, y similares.

10 La tasa de aplicación necesaria para un control eficaz (es decir la "cantidad biológicamente eficaz") dependerá de factores tales como la especie de invertebrado a controlar, el ciclo de vida de la plaga, la fase de la vida, su tamaño, localización, momento del año, cultivo o animal anfitrión, comportamiento alimentario, comportamiento de apareamiento, humedad ambiental, temperatura y factores similares. En circunstancias normales, son suficientes tasas de aplicación de aproximadamente 0,01 a 2 kg de ingrediente activo por hectárea para controlar plagas en ecosistemas agronómicos, pero puede ser suficiente una cantidad de tan sólo 0,0001 kg/hectárea o puede necesitarse una cantidad de hasta 8 kg/hectárea. Para aplicaciones no agronómicas, las tasas de uso eficaces variarán de aproximadamente 1,0 a 50 mg/metro cuadrado, pero puede ser suficiente una cantidad de tan sólo 0,1 mg/metro cuadrado o puede necesitarse una cantidad de hasta 150 mg/metro cuadrado. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad biológicamente eficaz necesaria para el nivel deseado de control de plagas de invertebrados.

15 Los siguientes ensayos demuestran la eficacia controlante de los compuestos de esta invención sobre plagas específicas. La "eficacia controlante" representa la inhibición del desarrollo de la plaga de invertebrados (que incluye la mortalidad) que causa una alimentación significativamente reducida. Sin embargo, la protección del control de plagas producida por los compuestos no se limita a estas especies. Véase las Tablas Índice A, B y C para las descripciones de los compuestos. En las Tablas Índice que siguen se usan las siguientes abreviaturas: i es iso, Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo e i-Pr es isopropilo. La abreviatura "Ej." significa "Ejemplo", y va seguida de un número que indica en qué ejemplo se prepara el compuesto.

Tabla índice A



30

| Compuesto | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) |
|-----------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 1(Ej. 1) (Referencia) | Me | CF ₃ | Cl | H | H | 200-202 |
| 2(Ej. 2) | Me | CF ₃ | Cl | Me | H | 214-216 |
| 3(Ej. 3) | Me | Cl | Cl | Me | H | * |
| 5(Ej. 5) | Me | Br | Cl | Me | H | * |
| 7(Ej. 7) | Cl | Cl | Cl | Me | H | 197-200 |
| 9 | Cl | Cl | Cl | i-Pr | H | 213-215 |
| 10 | Cl | Br | Cl | i-Pr | H | 222-225 |
| 12 | Cl | Br | Cl | Me | H | 198-201 |
| 21 | Cl | CF ₃ | Cl | i-Pr | H | 247-249 |

| Compuesto | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. (°C) |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 22 | Cl | CF ₃ | Cl | Me | H | 215-217 |
| 24 | Me | Cl | Cl | <i>i</i> -Pr | H | * |
| 25 | Me | Br | Cl | <i>i</i> -Pr | H | * |
| 32 | Me | CF ₃ | Cl | Et | H | 150-151 |
| 33 | Me | Cl | Cl | Et | H | * |
| 35 | Me | Br | Cl | Et | H | * |

*Véase la Tabla Índice C para los datos de ¹H RMN.

Tabla índice C

| Compuesto nº | Datos de ¹ H RMN (disolución en CDCl ₃ a menos que se indique otra cosa) |
|--------------|--|
| 3 | (CDCl ₃) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H) |
| 5 | (CDCl ₃) 10,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,30 (b q, 1H), 2,98 (d, 3H), 2,24 (s, 3H) |
| 24 | (CDCl ₃) 10,12 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,00 (b d, 1H), 4,22 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,26 (d, 6H) |
| 25 | (CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,04 (b d, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (s, 6H) |
| 33 | (CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,39 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,20 (b t, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,25 (t, 3H) |
| 35 | (CDCl ₃) 10,60 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,25 (b t, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,25 (t, 3H) |

Ejemplos biológicos de la invención

Ensayo A

5 Para evaluar el control de la polilla de dorso de diamante (*Plutella xylostella*) la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de rábano de 12-14 días de edad en su interior. Ésta había sido preinfestada con 10-15 larvas recién nacidas en una pieza de material de alimentación de insectos mediante el uso de un muestreador para retirar un trozo de una lámina endurecida de material de alimentación de insectos que tenía muchas larvas creciendo sobre ella y la transferencia del trozo que contenía las larvas y el material de alimentación a la unidad de ensayo. Las larvas se desplazaron a la planta de ensayo cuando se secó el trozo de material de alimentación.

10 Los compuestos de ensayo se formularon usando una disolución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 300 ppm de tensioactivo no iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula que contenía alquilarilpolioxi-etileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc. Greeley, Colorado, EE.UU.). Los compuestos formulados se aplicaron en 1 mL de líquido a través de una boquilla atomizadora SUJ2 con un cuerpo a medida 1/8 JJ (Spraying Systems Co. Trigoon, Illinois, EE.UU.) colocada a 1,27 cm (0,5 pulgadas) por encima de la parte superior de cada unidad de ensayo. Todos compuestos experimentales en estos ensayos se pulverizaron 5 50 ppm por tres veces. Después de la pulverización del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora y después se colocó encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 25°C y 70% de humedad relativa. A continuación, se estudió visualmente el daño por alimentación en las plantas basándose en el follaje consumido.

De los compuestos ensayados, los siguientes proporcionaron niveles de protección de las plantas de muy buenos a excelentes (20% o menos de daño por alimentación): 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 21, 22, 24, 25, 32, 33, y 35.

Ensayo B

Para evaluar el control de la oruga militar tardía (*Spodoptera frugiperda*), la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de cereal (maíz) de 4-5 días de edad en su interior. Ésta fue preinfestada (mediante el uso de un muestreador) con larvas de 10-15 días de edad en una pieza de material de alimentación de insectos.

- 5 Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a 50 ppm, como se describió para el Ensayo A. Las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento y a continuación se evaluaron visualmente como se ha descrito en el Ensayo A.

De los compuestos ensayados, los siguientes dieron niveles excelentes de protección de la planta (20% o menos de daño por alimentación): 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 21, 22, 24, 25, 32, 33, y 35.

10 Ensayo C

Para evaluar el control del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) por medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de prueba consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de rábano de 12-15 días de edad en el interior. Esta se preinfestó colocando en una hoja de la planta de ensayo 30-40 pulgones en un trozo de hoja extirpada de una planta de cultivo (método del corte de hoja). Las larvas se desplazaron al resto de la planta cuando el trozo de hoja se secó. Después de la preinfestación, se cubrió el suelo de la unidad de ensayo con una capa de arena.

- 15 Los compuestos de ensayo se formularon usando una disolución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 300 ppm de tensioactivo no iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula que contenía alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Los compuestos formulados se aplicaron en 1 ml de líquido a través de una boquilla atomizadora SUJ2 con un cuerpo normal 1/8 JJ (Spraying Systems Co.) colocado 1,27 cm (0,5 pulgadas) por encima de la parte superior de cada unidad de ensayo. Se pulverizaron 250 ppm de todos los compuestos experimentales de este estudio, y se repitió la aplicación tres veces. Después de la pulverización del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora y a continuación se colocó encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Se valoró entonces visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

- 20 De los compuestos ensayados, los siguientes dieron como resultado al menos 80% de mortalidad: 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 21, 22, 24, 25, 32, 33, y 35.

Ensayo D

- 30 Para evaluar el control del saltahoja de la patata (*Empoasca fabae* Harris) por medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de alubias Longio de 5-6 días de edad (con las hojas primarias brotadas) en el interior. Se añadió arena blanca a la parte superior del suelo y se extirpó una de las hojas primarias antes de la aplicación. Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a 250 ppm, y se repitió la aplicación tres veces como se describió para el Ensayo C. Tras la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 1 hora antes de post-infestarlas con 5 saltahoja de la patata (adultos de 18 a 21 días). Se colocó una tapa negra reticulada en la parte superior del cilindro. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Se valoró entonces visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

- 35 De los compuestos ensayados, los siguientes dieron como resultado al menos 80% de mortalidad: 3, 5, 10, 12, 21, 22, 24, 25, 32, 33, y 35.

Ensayo E

- 40 Para evaluar el control del pulgón del algodón y el melón (*Aphis gossypii*) por medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de algodón de 6-7 días de edad en el interior. Ésta se preinfestó con 30-40 insectos de un trozo de hoja según el método del corte de hoja descrito en el ensayo C, y el suelo de la unidad de ensayo se cubrió con una capa de arena.

- 45 Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a 250 ppm como se describió para el ensayo D. Las aplicaciones se hicieron por triplicado. Tras la pulverización, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara y a continuación se evaluaron visualmente como se describió para el ensayo D.

- 50 De los compuestos ensayados, los siguientes dieron como resultado al menos 80% de mortalidad: 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 21, 22, 24, 25, 32, 33, y 35.

Ensayo F

5 Para evaluar el control del saltapuntas del maíz (*Peregrinus maidis*) por medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de prueba consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta (espiga) de cereal (maíz) de 3-4 días de edad en el interior. Se añadió arena blanca a la parte superior del suelo antes de la aplicación. Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a 250 ppm, y se repitió la aplicación tres veces como se describió para el Ensayo C. Tras la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 1 hora antes de post-infestarlas con 10-20 saltapuntas (ninfas de 18 a 20 días de edad) rociándolos sobre la arena con un salero. Se colocó una tapa negra reticulada en la parte superior del cilindro. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Se valoró a continuación visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

10 De los compuestos ensayados, los siguientes dieron como resultado al menos 80% de mortalidad: 2, 3, 5, 7, 10, 12, 24, 25, 32, 33 y 35.

Ensayo G

15 Para evaluar el control de la mosca blanca de la hoja plateada (*Bemisia tabaci*), la unidad de ensayo consistió en una planta de algodón de 14-21 días de edad hecha crecer en medio Redi-earth® (Scotts Co.) con al menos dos hojas infestadas con ninfas del 2º y tercer instar sobre el envés de las hojas.

20 Los compuestos de ensayo se formularon en no más que 2 mL de acetona y a continuación se diluyeron con agua hasta 25-30 mL. Los compuestos formulados fueron aplicados usando una boquilla de chorro plano asistida por aire (Spraying Systems 122440) a 69 kPa (10 psi). Las plantas fueron pulverizadas con un pulverizador de plato giratorio hasta empaparlas. Todos los compuestos experimentales de este estudio se pulverizaron a 250 ppm, y se repitió la aplicación tres veces. Tras la pulverización del compuesto de ensayo, las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 50-60% de humedad relativa y a una temperatura de 28°C durante el día y 24°C durante la noche. A continuación, las hojas se separaron y se contaron las ninfas muertas y vivas para calcular el porcentaje de mortalidad.

25 De los compuestos ensayados, los siguientes dieron como resultado al menos 80% de mortalidad: 2, 3, 5, 7, 9, 10, 24, 25, 32, 33 y 35.

Ensayo H

30 Para evaluar el desplazamiento de los compuestos en plantas y el control del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) y el saltahojas de la patata (*Empoasca fabae*) tras el desplazamiento foliar del compuesto a través de la planta, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con planta de rábano de 12-15 días de edad (para el pulgón verde del melocotonero) ó 5-6 días de edad para la planta de la alubia Longio (para el ensayo del saltahojas de la patata).

35 Los compuestos de ensayo se formularon usando una disolución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 600 ppm de tensioactivo no iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula que contenía alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Los compuestos formulados se aplicaron en 20 microlitros mediante una pipeta a dos hojas grandes fotosintéticamente activas. Se aplicaron 1000 ppm de todos los compuestos experimentales de este estudio, y los ensayos se realizaron por triplicado. Después de aplicar los compuestos de ensayo formulados, el suelo de cada unidad de ensayo se cubrió con una capa de arena y cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora y a continuación se colocó encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento a aproximadamente 20°C y 50-70% de humedad relativa.

40 Después de 2 días, las hojas tratadas se cubrieron por todos los lados con una malla fina de plástico, pero con el peciolo de la hoja intacto y aún unido a la planta para dejar el movimiento vascular y la fotosíntesis normales. A continuación, las plantas se infestaron con 20-30 pulgones (rábano) o 20 saltahojas (alubia) y se mantuvieron en la cámara de crecimiento durante 8 días más. A continuación, cada unidad de ensayo se evaluó visualmente respecto a la mortalidad de los insectos, los cuales habían estado en contacto y se habían alimentado con los tejidos de plantas no tratadas.

45 Los resultados de mortalidad del pulgón verde del melocotonero (% GPA M) y del saltahojas de la patata (% PLH M) se listan en la Tabla A.

50

Tabla A

Porcentaje de mortalidad de insectos

| <u>Compuesto</u> | <u>% PLH M</u> | <u>% GPA M</u> |
|------------------|----------------|----------------|
| 5 | | |
| 3 | 96 | 81 |
| 5 | 96 | 94 |

Ensayo I

5 Para evaluar el desplazamiento de los compuestos en plantas y el control del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) y el saltahojas de la patata (*Empoasca fabae*) tras el desplazamiento foliar del compuesto por el xilema desde la aplicación al suelo a través de las raíces y el follaje, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con planta de rábano de 12-15 días de edad (para el pulgón verde del melocotonero) ó 5-6 días de edad para la planta de la alubia Longio (para el ensayo del saltahojas de la patata).

10 Los compuestos de ensayo se formularon usando una disolución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 600 ppm de tensioactivo no iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula que contenía alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc.). Los compuestos formulados se aplicaron en 1 mL de disolución mediante una pipeta al suelo en la base de la planta. Se aplicaron 1000 ppm de todos los compuestos experimentales de este estudio, y los ensayos se realizaron por triplicado. Después de aplicar los compuestos de ensayo formulados, cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora. El suelo de cada unidad de ensayo se cubrió con una capa de arena y a continuación se colocó encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento a aproximadamente 20°C y 50-70% de humedad relativa.

15 Después de 2 días, las plantas se infestaron a continuación con 20-30 pulgones (rábano) ó 20 saltahojas (alubia) y se mantuvieron en la cámara de crecimiento durante 5 días más. A continuación, cada unidad de ensayo se evaluó visualmente respecto a la mortalidad de los insectos, los cuales habían estado en contacto y se habían alimentado con follaje de plantas no tratadas.

20 Los resultados de mortalidad del pulgón verde del melocotonero (% GPA M) y del saltahojas de la patata (% PLH M) se listan en la Tabla B.

Tabla B

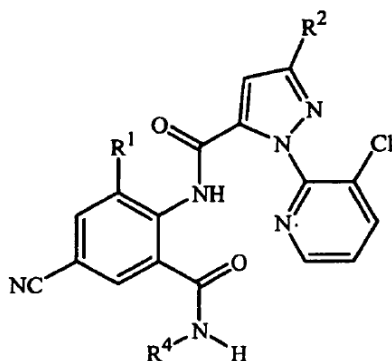
Porcentaje de mortalidad de insectos

| <u>Compuesto</u> | <u>% PLH M</u> | <u>% GPA M</u> |
|------------------|----------------|----------------|
| 2 | 56 | 64 |
| 5 | 95 | 40 |

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, un N-óxido o una sal del mismo



en la que

- 5 R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es Me; o
 R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es Et; o
 R¹ es Me, R² es Cl y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es Me; o
 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es Et; o
- 10 R¹ es Me, R² es Br y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Me, R² es CF₃ y R⁴ es Me; o
 R¹ es Me, R² es CF₃ y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es Me; o
 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es Et; o
- 15 R¹ es Cl, R² es Cl y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es Me; o
 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es Br y R⁴ es *i*-Pr; o
 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es Me; o
- 20 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es Et; o
 R¹ es Cl, R² es CF₃ y R⁴ es *i*-Pr.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- R¹ es Me;
 R² es Br; y
- 25 R⁴ es Me.

3. Una composición para controlar una plaga de invertebrados, que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 y al menos un componente adicional seleccionado del grupo

que consiste en un tensioactivo, un diluyente sólido y un diluyente líquido, comprendiendo además dicha composición opcionalmente una cantidad eficaz de al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo.

- 5 **4.** La composición según la reivindicación 3, en la que el al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo se selecciona de un insecticida del grupo que consiste en un piretroide, un carbamato, un neonicotinoide, un agente bloqueante de los canales neuronales del sodio, una lactona macrocíclica insecticida, un antagonista del ácido γ -aminobutírico (GABA), una urea insecticida, un compuesto mimético de las hormonas juveniles, un miembro de *Bacillus thuringiensis*, una delta endotoxina del *Bacillus thuringiensis* y un insecticida vírico modificado genéticamente o que se encuentra en la naturaleza.
- 10 **5.** La composición según la reivindicación 3, en la que el al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en abamectina, acefato, acetamidrid, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfós-metilo, bifentrina, bifenazato, buprofezina, carbofurano, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifós, clorpirifós-metilo, cromafenoazida, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuurón, diazinón, diflubenzurón, dimetoato, diofenolano, emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, flucitrinato, tauflualinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurón, halofenoazida, hexaflumurón, imidacloprid, indoxacarb, isofenfós, lufenurón, malatión, metaldehído, metamidofós, metidatión, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoxifenoazida, monocrotofós, metoxifenoazida, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamilo, paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, protrifenbuto, pimetozina, piridalilo, piriproxifeno, rotenona, S 1812 (Valent) espinosad, espiromesifeno (BSN 2060), sulprofós, tebufenoazida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triclorfón y triflumurón, aldicarb, fenamifós, amitraz, quinometionat, clorobencilato, cihexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, fenbutatina óxido, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridabeno, tebufenpirad, *Bacillus thuringiensis aizawai*, *Bacillus thuringiensis kurstaki*, delta endotoxina del *Bacillus thuringiensis*, baculovirus, bacterias entomopatógenas, virus entomopatógenos y hongos entomopatógenos.
- 15 **6.** La composición según la reivindicación 3, en la que el al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en acetamidrid, cipermetrina, cihalotrina, ciflutrina y beta-ciflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, tralometrina, fenotiocarb, metomilo, oxamilo, tiodicarb, clotianidina, imidacloprid, tiacloprid, indoxacarb, espinosad, abamectina, avermectina, emamectina, endosulfano, etiprol, fipronilo, flufenoxurón, triflumurón, diofenolano, piriproxifeno, pimetozina, amitraz, *Bacillus thuringiensis aizawai*, *Bacillus thuringiensis kurstaki*, delta endotoxina del *Bacillus thuringiensis* y hongos entomófagos.
- 20 **7.** Un método para controlar una plaga de invertebrados, que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, con la condición de que el método no sea un método terapéutico para el tratamiento del cuerpo humano o de un animal.
- 25 **8.** Un método para controlar una plaga de invertebrados, que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de una composición según la reivindicación 3, con la condición de que el método no sea un método terapéutico para el tratamiento del cuerpo humano o de un animal.
- 30 **9.** El método según la reivindicación 8, en el que una planta se pone en contacto con la composición aplicada como una formulación líquida para empapar el suelo.
- 10.** La composición según la reivindicación 3, en forma de una formulación líquida para empapar el suelo.
- 11.** Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 ó una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, para usar en la protección de un animal de una plaga de invertebrados.