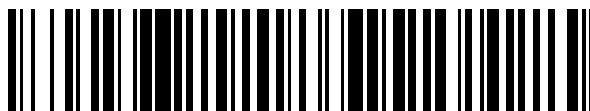


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 400**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010** **E 10713606 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013** **EP 2421865**

54 Título: **Derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona utilizados como pesticidas**

30 Prioridad:

08.04.2009 GB 0906164

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

07.11.2013

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schaffhauserstrasse
4332 Stein, CH

72 Inventor/es:

MUEHLEBACH, MICHEL y
HUETER, OTTMAR FRANZ

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 428 400 T3

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

DESCRIPCIÓN

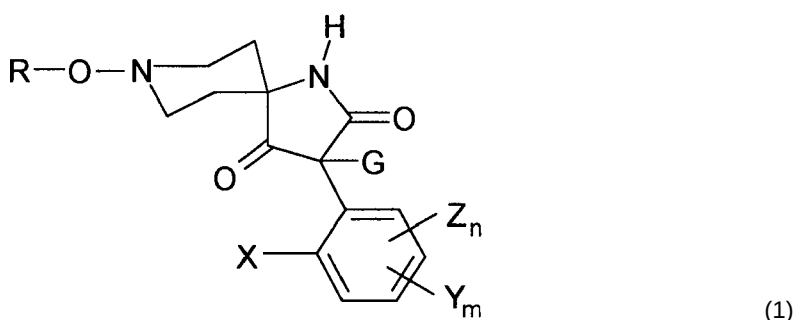
Derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona utilizados como pesticidas.

La presente invención se refiere a nuevos derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona sustituidos en posición 3, a procesos para preparación de los mismos, a composiciones pesticidas, en particular insecticidas, acaricidas, molusquicidas y nematocidas que comprenden los mismos y a métodos de utilización de los mismos para combatir y controlar plagas tales como plagas de insectos, ácaros, moluscos y nematodos.

Derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona se dan a conocer por ejemplo en US 6.555.567, US 6.479.489, US 6.774.133, EP 596298, WO 98/05638 y WO 99/48869. Adicionalmente, derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona se conocen, por ejemplo por WO 09/049851.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que ciertos derivados espiroheterocíclicos de pirrolidina-diona sustituidos en posición 3 tienen propiedades insecticidas satisfactorias.

La presente invención proporciona por tanto compuestos de fórmula I



en donde

X, Y y Z, independientemente unos de otros, son C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, halógeno o ciano; m y n, independientemente uno de otro, son 0, 1, 2 ó 3, en donde m+n es 0, 1, 2 ó 3;

G es halógeno o nitró; y

R es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ cianoalquilo, C₂-C₆ alqueno, C₃-C₆ alquino, bencilo, C₁₋₄ alcoxi (C₁₋₄)alquilo o C₁₋₄ alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄)alquilo; o una sal o un N-óxido de los mismos agroquímicamente aceptable.

En los compuestos de la fórmula I, cada resto alquilo, sea solo o como parte de un grupo mayor, es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y n-hexilo.

Los grupos alcoxi tienen preferiblemente una longitud de cadena preferida de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Tales grupos pueden formar parte de un grupo mayor tal como alcoxialquilo y alcoxialcoxialquilo. Los grupos alcoxialquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo o isopropoximetilo.

Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo. Esto es aplicable también, correspondientemente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como haloalquilo.

Los grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

Los grupos cicloalquilo tienen preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Fenilo puede estar sustituido, preferiblemente con grupos C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno o ciano. En este caso, los sustituyentes pueden estar en posición orto, meta y/o para. Las posiciones preferidas de los sustituyentes son las posiciones orto y para con respecto al punto de unión del anillo.

El grupo G es un grupo protector que se selecciona para permitir su eliminación por uno o una combinación de procesos bioquímicos, químicos o físicos a fin de proporcionar compuestos de fórmula I donde G es hidrógeno antes, durante o después de la aplicación al área o las plantas tratada(s). Ejemplos de estos procesos incluyen escisión enzimática, hidrólisis química y fotólisis. Los compuestos que llevan tales grupos G pueden ofrecer ciertas

ventajas, tales como penetración mejorada de la cutícula de las plantas tratadas, tolerancia incrementada de las cosechas, compatibilidad o estabilidad mejoradas en mixturas formuladas que contienen otros herbicidas, compatibilidad o estabilidad mejorada en mixturas formuladas que contienen otros herbicidas, fitoprotectores contra los herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fungicidas o insecticidas, o lixiviación reducida en los suelos.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos o diferentes formas tautómeras. Pueden estar presentes uno o más centros de quiralidad, en cuyo caso los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes como enantiómeros puros, mixturas de enantiómeros, diastereoisómeros puros o mixturas de diastereoisómeros. Pueden estar presentes centros de tautomerización. Esta invención abarca la totalidad de tales isómeros y tautómeros y mixturas de los mismos en todas las proporciones, así como formas isótopas tales como compuestos deuterados.

La invención se refiere también a las sales aceptables en agricultura que son capaces de formar los compuestos de fórmula I con bases de metales de transición, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, aminas, bases de amonio cuaternarias o bases de sulfonio terciarias.

Entre los formadores de sales de metales de transición, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, debería hacerse mención especial de los hidróxidos de cobre, hierro, litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, y preferiblemente los hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de sodio y potasio.

Ejemplos de aminas adecuadas para formación de sales de amonio incluyen amoníaco así como C₁-C₁₈ alquilaminas primarias, secundarias y terciarias, C₁-C₄ hidroxialquilaminas y C₂-C₄ alcoxialquilaminas, por ejemplo metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, los cuatro isómeros de butilamina, *n*-amilamina, *i*-amilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, di-*i*-propilamina, di-*n*-butilamina, di-*n*-amilamina, di-*i*-amilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, *n*-propanolamina, *i*-propanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, *n*-but-2-enilamina, *n*-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, *n*-hex-2-enilamina, propilenodiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*i*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*i*-butilamina, tri-sec-butilamina, tri-*n*-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, *o*-, *m*-y *p*-toluidinas, fenilenodiaminas, bencidinas, naftilaminas y *o*-, *m*-y *p*-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y di-*i*-propilamina.

Bases de amonio cuaternario preferidas adecuadas para formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula [N(R_a, R_b, R_c y R_d)]OH, en donde R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno independientemente de los otros C₁-C₄ alquilo. Bases de tetralquilamonio adecuadas adicionales con otros aniones pueden obtenerse, por ejemplo, por reacciones de intercambio de anión.

Bases de sulfonio terciarias preferidas adecuadas para formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula [SR_eR_fR_g]]OH, en donde R_e, R_f y R_g son cada uno independientemente de los otros C₁-C₄-alquilo. Se prefiere especialmente hidróxido de trimetilsulfonio. Bases de sulfonio adecuadas pueden obtenerse por la reacción de tioéteres, en particular sulfuros de dialquilo, con haluros de alquilo, seguida por conversión en una base adecuada, por ejemplo un hidróxido, por reacciones de intercambio de anión.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención incluyen también hidratos que pueden formarse durante la formación de las sales.

Los valores preferidos de G, R, X, Y, Z, m y n en los compuestos de fórmula I en cualquier combinación de los mismos se indican a continuación.

Preferiblemente G es fluoro, cloro, bromo, yodo o nitro. Se prefiere que G sea fluoro, cloro, bromo o nitro y aún más preferiblemente G es fluoro, cloro o nitro.

Preferiblemente R es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆cianoalquilo, C₂₋₆alqueno, C₃₋₆alquino, bencilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo o C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄)alquilo, en particular hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, cianometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo o metoxietoximetilo.

Preferiblemente X es C₁-C₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alcoxi o halógeno.

Más preferiblemente X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro.

Preferiblemente Y y Z, con independencia uno de otro, son C₁-C₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, halógeno, fenilo, fenilo sustituido con C₁-C₄ alquilo o fenilo halo-sustituido y m + n es 1, 2 ó 3, y en particular m + n es 1 ó 2.

Más preferiblemente, Y y Z, independientemente uno de otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, fenilo o fenilo halo-sustituido (en particular fluorofenilo o clorofenilo y especialmente 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo) y m+n es 1, 2 ó 3, y en particular m + n es 1 ó 2.

5 Todavía más preferiblemente, Y y Z son cada uno independientemente metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, y m+n es 1, 2 ó 3, en particular m + n es 1 ó 2.

En un grupo preferido de compuestos de la fórmula (I), R es hidrógeno, metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo o metoxietoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno de otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o C₁-C₂ alquilo, G tiene los significados asignados anteriormente al mismo y m+n es 1, 2 ó 3.

En otro grupo preferido de compuestos de la fórmula (I), R es metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alilo, propargilo, bencilo o metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno de otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o C₁-C₂ alquilo, G tiene los significados asignados anteriormente al mismo y m+n es 1, 2 ó 3.

15 En otro grupo preferido adicional de compuestos de la fórmula (I), R es metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, bencilo o metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno de otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, fluoro, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o C₁-C₂alquilo, G es fluoro, cloro o nitro y m+n es 1-3.

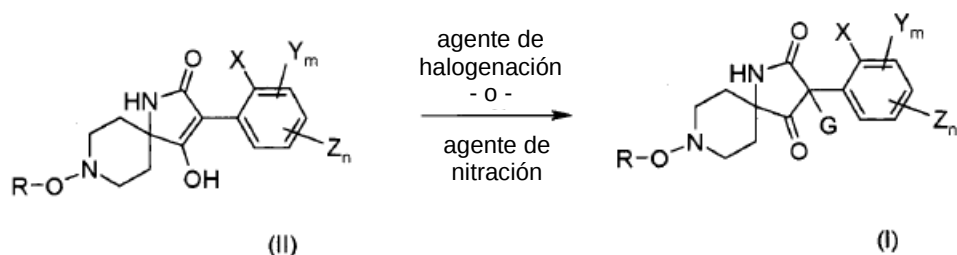
20 La invención abarca también sales de los compuestos de la fórmula I con aminas, bases de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, o bases de amonio cuaternario.

Entre los hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo como formadores de sales, debe hacerse mención especial de los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, pero especialmente los hidróxidos de sodio y potasio. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención incluyen también hidratos que pueden formarse durante la formación de las sales.

25 Ejemplos de aminas adecuadas para formación de sales de amonio incluyen amoniaco, así como C₁-C₁₈ alquilaminas primarias, secundarias o terciarias, C₁-C₄ hidroxialquilaminas y C₂-C₄ alcoxialquilaminas, por ejemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-but-2-enilamina, n-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, n-hex-2-enilamina, propilenodiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- y p-toluidinas, fenilenodiaminas, bencidinas, naftilaminas y o-, m- y p-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

40 Bases de amonio cuaternario preferidas adecuadas para formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula [N(R_a, R_b, R_c y R_d)]OH, en donde R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno independientemente de los otros C₁-C₄ alquilo. Bases de tetralquilamonio adecuadas adicionales con otros aniones pueden obtenerse, por ejemplo, por reacciones de intercambio de anión.

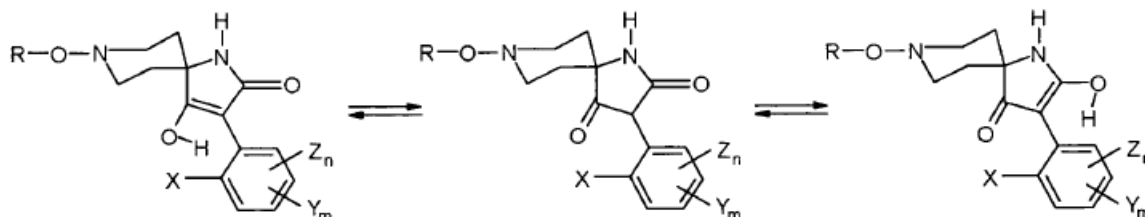
45 Los compuestos de la invención pueden producirse por una diversidad de métodos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en donde los sustituyentes tienen los significados asignados anteriormente a los mismos, se pueden preparar por medio de procesos conocidos *per se*, v.g. por tratamiento de compuestos de fórmula II con un agente de halogenación o nitración:



Los compuestos de la fórmula I, en la cual X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba y en donde G es un halógeno, se pueden preparar por procedimientos conocidos como se describe, por ejemplo, en JP 2000086628. Típicamente, los compuestos de fórmula II, en la cual X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba, se tratan con agentes de halogenación en presencia de un disolvente, opcionalmente en presencia de una base, y, en caso apropiado, en presencia de un iniciador de radicales libres. Agentes de halogenación adecuados son, por ejemplo, cloro, cloruro de sulfurilo, bromuro de sulfurilo, cloruro de tionilo, cloruro de tionilo, imidas tales como, por ejemplo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, ácido clorosulfónico, hipocloritos tales como, por ejemplo, hipoclorito de terc-butilo, o hipoclorito de sodio, agentes de fluoración electrófilos tales como, por ejemplo, Selectfluor [1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato)], Accufluor [1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato)], Florinate FP-T 500 [N-fluoropiridinio-trifluorometosulfonato] o NFSI [N-fluorodibencenosulfonimida]. Disolventes adecuados para esta reacción se seleccionan de modo que sean compatibles con los reactivos e incluyen, por ejemplo, tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano o dioxano. Iniciadores de radicales libres adecuados son, por ejemplo, peróxido de benzoílo, AIBN [α,α' -azodiisobutironitrilo] o análogos. Bases adecuadas para esta reacción se seleccionan de modo que sean compatibles con los reactivos e incluyen, por ejemplo, carbonatos, acetatos o hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio o hidróxido de litio.

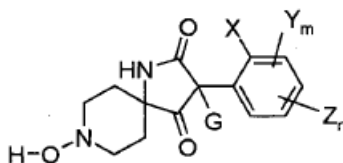
Los compuestos de fórmula I, en la cual X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba y en donde G representa nitro, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula II, en la cual X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba, con agentes de nitración, tales como, por ejemplo, ácido nítrico fumante o mixturas de ácidos de nitración en presencia de un disolvente, preferiblemente cloroformo, diclorometano, dicloroetano, clorobenceno o ácido acético, en condiciones conocidas para una persona experta en la técnica (véase por ejemplo: Nitrobarbituric Acid, W.W. Hartman, O.E. Sheppard, Organic Syntheses 12, 1932).

Dependiendo de la naturaleza de los excipientes, los compuestos de fórmula II pueden existir en diferentes formas isómeras, en particular en diferentes formas tautómeras:



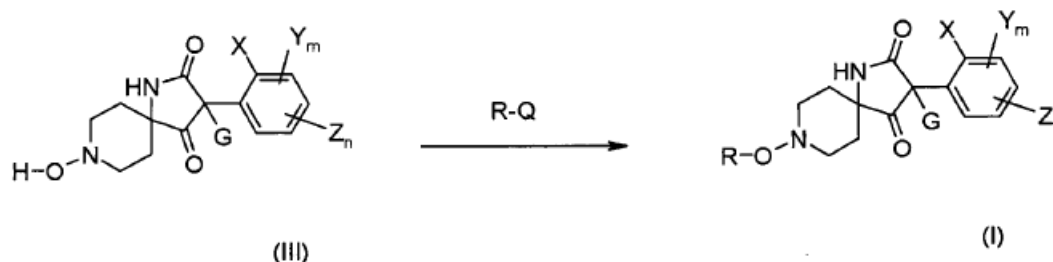
Esta invención abarca la totalidad de tales isómeros y tautómeros y mixturas de los mismos en todas las proporciones.

Los compuestos de fórmula III, en la cual X, Y, Z, m, n y G son como se defina arriba,



(III)

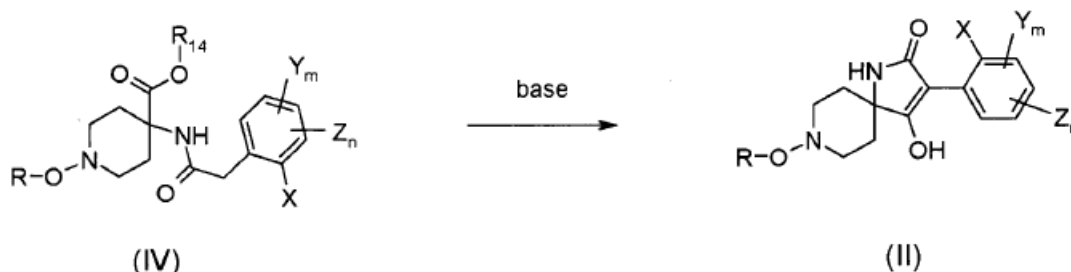
se pueden obtener por hidrogenación catalítica de compuestos de fórmula I en la cual X, Y, Z, m, n y G son como se defina arriba y en la cual R se representa por un grupo bencilo:



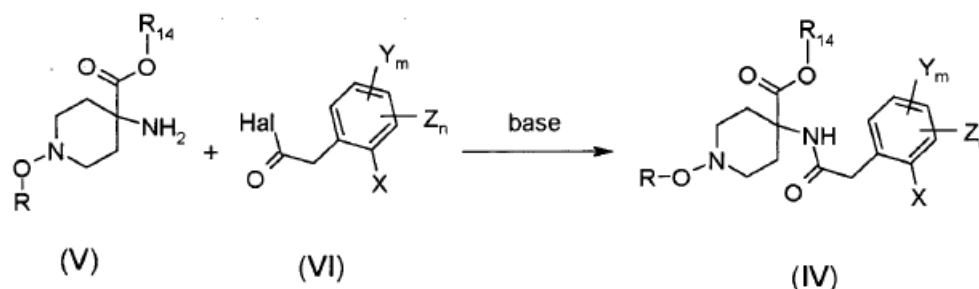
(III)

(I)

Los compuestos de fórmula I, en la cual X, Y, Z, m, n, R y G son como se defina arriba, se pueden obtener por tratamiento de compuestos de fórmula III, en la cual X, Y, Z, m, n y G son como se defina arriba, con un agente de alquilación R-Q, en donde R representa el grupo alquilo a incorporar y Q representa un nucleófilo, en presencia de al menos un equivalente de una base, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado.



Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por la ciclación de compuestos de fórmula IV, en donde R₁₄ es C₁-C₆ alquilo, preferiblemente en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, por métodos descritos, por ejemplo, en US 6.774.133, US 6.555.567 y US 6.479.489. X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba:



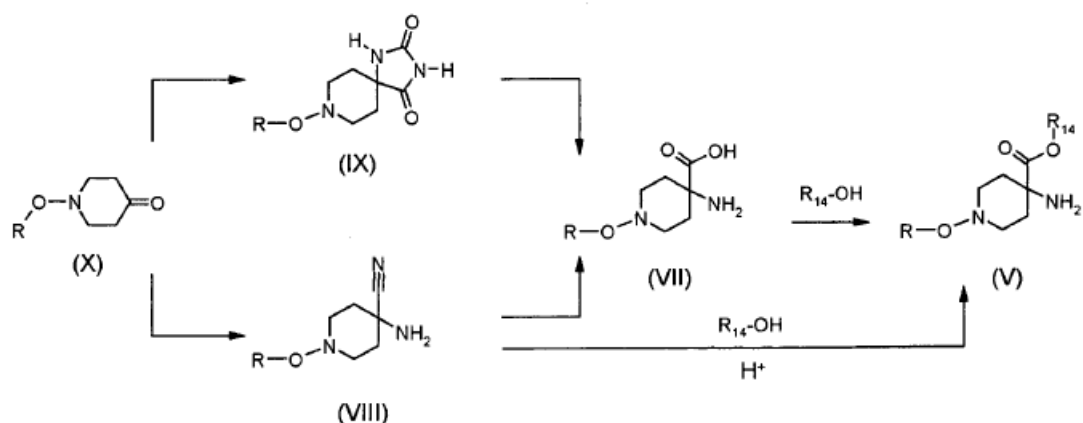
Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por reacción de derivados de aminoácidos de fórmula V con haluros de fenilacetilo de fórmula VI, preferiblemente en presencia de base en un disolvente adecuado por métodos conocidos descritos, por ejemplo, en US 6.774.133, US 6.555.567 y US 6.479.489. X, Y, Z, m, n, R y R₁₄ son como se defina arriba. La base puede ser inorgánica, tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o un hidruro metálico, o una base orgánica tal como una amina terciaria o un alcóxido metálico. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonato de sodio, hidróxido de sodio o potasio, hidruro de sodio, y bases orgánicas adecuadas incluyen trialkilaminas tales como trimetilamina y trietilamina, piridinas u otras bases amínicas tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Bases preferidas incluyen trietilamina y piridina. Los disolventes adecuados para esta reacción se seleccionan de modo que sean compatibles con los reactivos e incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano, y disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo. Ciertas bases, tales como piridina y trietilamina, se pueden emplear con éxito a la vez como base y disolvente.

Los haluros de fenilacetilo de fórmula VI, en donde Hal es Cl o Br y en la cual X, Y, Z, m y n son como se define arriba, son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos como se describe, por ejemplo, en US 6.774.133, US 6.555.567 y US 6.479.489.

Los ésteres de aminoácidos de fórmula V, en donde R₁₄ es C₁-C₆ alquilo, se pueden preparar por métodos conocidos a partir de aminoácidos de fórmula VII. La esterificación de VII con un alcohol de la fórmula R₁₄OH bajo activación con cloruro de tionilo es un ejemplo típico para la preparación de los ésteres V, pero pueden aplicarse también otros métodos de esterificación conocidos, como por ejemplo tratamiento de un compuesto de fórmula VII con un alcohol de la fórmula R₁₄OH en condiciones ácidas (típicamente H₂SO₄ o HCl). Para la situación particular en que R₁₄ es metilo, un compuesto de la fórmula VII puede tratarse también con diazometano o trimetilsilildiazometano, o con cloruro de acetilo en metanol. R es como se defina arriba.

Alternativamente, se pueden preparar ésteres de aminoácidos de fórmula V, en donde R₁₄ es C₁-C₆ alquilo, por reacción de aminonitrilos de la fórmula VIII con un alcohol de la fórmula R₁₄OH, preferiblemente en presencia de un ácido fuerte (especialmente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico), en condiciones conocidas. R es como se defina arriba.

Los compuestos VIII, VII y V se pueden hacer reaccionar y/o aislar como aminas libres o sales de aminas (v.g. una sal de hidrácido halogenado, más específicamente una sal hidrocloreto o hidrobromuro, o cualquier otra sal equivalente).



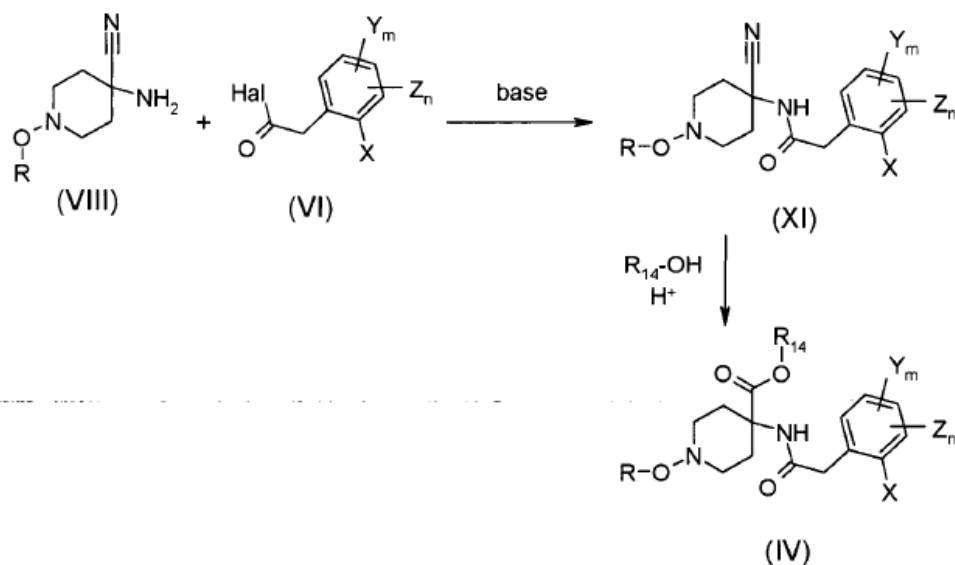
Los aminoácidos de fórmula VII se pueden preparar en sí mismos por métodos conocidos, típicamente en condiciones de hidrólisis, usualmente ácidas o básicas, a partir de amino-nitrilos de la fórmula VIII. Un ejemplo representativo para la hidrólisis de los nitrilos en su funcionalidad de ácido carboxílico correspondiente en condiciones acuosas de H₂SO₄ o HCl puede encontrarse, por ejemplo, en E.F.G. Duynstee et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* 84, 1442-1451, (1965) o en B. Wang et al., *Eur. J. Org. Chem.* (2008), (2), 350-355. R es como se define anteriormente.

Finalmente, los aminoácidos de fórmula VII se pueden preparar a partir de cetonas de fórmula X por medio de una síntesis de tipo Strecker por la vía de los amino-nitrilos de fórmula VIII. La transformación de la cetona X en amino-nitrilos VIII (reacción de Strecker) es un acoplamiento bien descrito de 3 componentes en un solo reactor que implica, además de las cetonas X, cianuro de hidrógeno HCN o diversos cianuros alcalinos (v.g. KCN, NaCN, etc.) en medios acuosos tamponados o cianuro de trimetilsililo TMS-CN, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis, por ejemplo ZnI₂, y amoníaco o una sal de amonio (o sus equivalentes). Una fuente apropiada de cianuro (v.g. HCN) puede añadirse también a una cetimina (o sal de iminio) preformada a partir de la cetona X, o una sal de la misma. Un sumario del alcance de la reacción de Strecker puede encontrarse, por ejemplo, en L. Kürti, B. Czakó, 'Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis', Elsevier Academic Press, 2005, pp. 446-447 y 690-691.

Alternativamente, los aminoácidos de fórmula VII se pueden preparar también a partir de cetonas de fórmula X por medio de una reacción de Bucherer-Bergs, descrita por ejemplo en Th. Wieland et al., *Methoden Org. Chem.* (Houben-Weil) (1959), vol. XI/2, 305-306, por la vía de las hidantoínas de fórmula IX. Los aminoácidos de fórmula VII se pueden preparar por métodos conocidos, típicamente en condiciones de hidrólisis térmica usualmente ácidas o básicas, a partir de las hidantoínas IX. R es como se define arriba.

Los compuestos VIII, VII y V pueden hacerse reaccionar y/o aislar con aminas libres o sales de aminas (v.g., una sal de hidrácido halogenado, más específicamente un sal hidrocloreto o hidrobromuro, o cualquier otra sal equivalente).

Los compuestos de fórmula X, donde R es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₁₋₆cianoalquilo, C₂₋₆alqueno, C₃₋₆alquinilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄)alquilo o un grupo bencilo, son conocidos o se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con Major y Dursch, *Journal of Organic Chemistry* (1961), 26, 1867-74.



Alternativamente, los compuestos de fórmula IV, en donde R_{14} es C_1 - C_6 alquilo, se pueden preparar sometiendo derivados de fórmula XI a alcoholisis con $R_{14}\text{OH}$, preferiblemente en medios ácidos (especialmente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico) por métodos conocidos descritos, por ejemplo, en US 6.774.133, US 6.555.567 y US 6.479.489. X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba. Los compuestos de fórmula XI se pueden preparar en sí mismos por reacción de los amino-nitrilos de fórmula VIII con haluros de fenilacetilo de fórmula VI, preferiblemente en presencia de base en un disolvente adecuado por métodos conocidos descritos, por ejemplo, en US 6.774.133, US 6.555.567 y US 6.479.489. X, Y, Z, m, n y R son como se defina arriba. La base puede ser inorgánica tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o un hidruro metálico, o una base orgánica tal como una amina terciaria o alcóxido metálico. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonato de sodio, hidróxido de sodio o potasio, hidruro de sodio, y bases orgánicas adecuadas incluyen trietilaminas tales como trimetilamina y trietilamina, piridinas u otras bases amínicas tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Bases preferidas incluyen trietilamina y piridina. Disolventes adecuados para esta reacción se seleccionan de modo que sean compatibles con los reactivos e incluyen éteres tales como tetrahydrofurano y 1,2-dimetoxietano, y disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo. Ciertas bases, tales como piridina y trietilamina, se pueden emplear con éxito como base y disolvente a la vez.

Ciertos compuestos de fórmula II, III, IV, V, VII, VIII, IX y XI y sales de los mismos, son nuevos y como tales forman un aspecto adicional de la invención.

Las sustancias reaccionantes se pueden hacer reaccionar en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo, amiduros de metal alcalino o metal alcalinotérreo, alcóxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, acetatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino o alcalinotérreo o alquilsililamidas, alquilaminas y alquilenodiaminas de metal alcalino o alcalinotérreo, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas libres o alquiladas en N, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Ejemplos que pueden mencionarse son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amiduro de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilenodiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Las sustancias reaccionantes se pueden hacer reaccionar unas con otras como tales, es decir sin adición de un disolvente o diluyente. Sin embargo, en la mayoría de los casos es ventajoso añadir un disolvente o diluyente inerte o una mezcla de éstos. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, bases que se emplean en exceso, tales como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, pueden actuar también como disolventes o diluyentes.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente $+140^\circ\text{C}$, con preferencia desde aproximadamente -30°C a aproximadamente $+100^\circ\text{C}$, en muchos casos en el intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y aproximadamente $+80^\circ\text{C}$.

Un compuesto I puede convertirse de una manera conocida per se en otro compuesto I por reemplazamiento de uno o más sustituyentes del compuesto de partida I de la manera habitual por otro u otros sustituyentes de acuerdo con la invención.

- 5 Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y los materiales de partida que sean adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, en un paso de reacción reemplazar únicamente un solo sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o puede reemplazarse una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en el mismo paso de reacción. Sales de los compuestos I se pueden preparar de manera conocida per se. Así, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos I por tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio de iones adecuado, y sales con bases se obtienen por tratamiento con una base adecuada o con un reactivo cambiador de iones adecuado.

Las sales de los compuestos I se pueden convertir de la manera habitual en los compuestos I libres, sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo cambiador de iones adecuado y sales con bases, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo cambiador de iones adecuado.

- 15 Las sales de los compuestos I se pueden convertir de manera conocida per se en otras sales de compuestos I, sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo por tratamiento de una sal de ácido inorgánico tal como hidrócloruro con una sal metálica adecuada tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo con acetato de plata, en un disolvente adecuado en el cual la sal inorgánica que se forma, por ejemplo cloruro de plata, es insoluble y precipita por tanto de la mezcla de reacción.

- 20 Dependiendo del procedimiento o las condiciones de reacción, los compuestos I, que tienen propiedades formadoras de sales se pueden obtener en forma libre o en la forma de sales.

- Los compuestos I y, en caso apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden estar presentes en la forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de éstos, por ejemplo en la forma de isómeros puros, tales como antípodas y/o diastereoisómeros, o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que existen en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los enlaces dobles no aromáticos que existen en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles, y en este sentido debe entenderse en cada caso anteriormente y en lo que sigue, aun cuando los detalles estereoquímicos no se mencionen específicamente en cada caso.

- Las mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos de los compuestos I, en forma libre o en forma de sal, que se pueden obtener dependiendo de los materiales de partida y los procedimientos que se hayan seleccionado, se pueden separar de manera conocida en los diastereoisómeros o racematos puros sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

- Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que se pueden obtener de manera similar, pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo por recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) sobre acetil-celulosa, con ayuda de microorganismos adecuados, por escisión con enzimas específicas inmovilizadas, por la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona quirales, donde solamente se compleja un enantiómero, o por conversión en sales diastereoisómeras, por ejemplo por reacción de un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido canfórico, tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canfosulfónico, y separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse de esta manera, por ejemplo por cristalización fraccionada basada en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereoisómeros, a partir de los cuales se puede liberar el enantiómero deseado por la acción de agentes adecuados, por ejemplo agentes básicos.

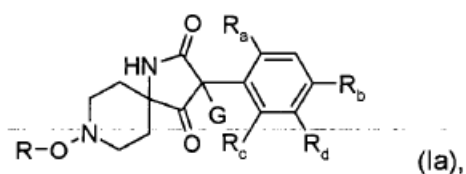
- Los diastereoisómeros o enantiómeros puros se pueden obtener de acuerdo con la invención no sólo por separación de mezclas de isómeros adecuadas, sino también por métodos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva conocidos generalmente, por ejemplo por realización del proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida de una estereoquímica adecuada,

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

- Los compuestos I y, en caso apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden, si es apropiado, obtenerse también en la forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo aquéllos que pueden haberse utilizado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de acuerdo con las Tablas 1 a 36 siguientes se pueden preparar de acuerdo con los métodos arriba descritos. Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula I.

Tabla 1: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T1.001 a T1.132 de la fórmula Ia:



5

en donde R es CH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se defina a continuación:

No.	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.001	Br	H	H	H
T1.002	Cl	H	H	H
T1.003	CH ₃	H	H	H
T1.004	CH ₂ CH ₃	H	H	H
T1.005	OCH ₃	H	H	H
T1.006	Br	Cl	H	H
T1.007	Cl	Br	H	H
T1.008	Cl	Cl	H	H
T1.009	Cl	CH ₃	H	H
T1.010	CH ₃	Cl	H	H
T1.011	CH ₃	CH ₃	H	H
T1.012	Cl	H	Cl	H
T1.013	Cl	H	CH ₃	H
T1.014	Cl	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.015	Cl	H	OCH ₃	H
T1.016	CH ₃	H	CH ₃	H
T1.017	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.018	CH ₃	H	OCH ₃	H
T1.019	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
T1.020	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H
T1.021	OCH ₃	H	OCH ₃	H
T1.022	Br	H	H	Cl
T1.023	Br	H	H	CH ₃

No.	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.024	Br	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.025	Cl	H	H	Cl
T1.026	Cl	H	H	CH ₃
T1.027	Cl	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.028	CH ₃	H	H	Br
T1.029	CH ₃	H	H	Cl
T1.030	CH ₃	H	H	CH ₃
T1.031	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅
T1.032	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.033	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃
T1.034	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.035	OCH ₃	H	H	CH ₃
T1.036	OCH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.037	Cl	H	Cl	Br
T1.038	CH ₃	H	CH ₃	Br
T1.039	CH ₃	H	CH ₃	Cl
T1.040	CH ₃	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.041	Br	Cl	H	CH ₃
T1.042	Br	CH ₃	H	CH ₃
T1.043	Cl	Cl	H	Cl
T1.044	Cl	Br	H	CH ₃
T1.045	Cl	Cl	H	CH ₃
T1.046	Cl	CH ₃	H	Cl
T1.047	Cl	CH ₃	H	CH ₃
T1.048	CH ₃	Br	H	CH ₃
T1.049	CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1.050	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.051	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.052	Br	Br	CH ₃	H
T1.053	Br	Cl	CH ₃	H
T1.054	Br	CH ₃	Br	H
T1.055	Br	CH ₃	Cl	H
T1.056	Cl	Br	CH ₃	H
T1.057	Cl	Cl	Cl	H
T1.058	Cl	Cl	CH ₃	H
T1.059	Cl	CH ₃	Cl	H
T1.060	Cl	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.061	Cl	CH ₃	OCH ₃	H

No.	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.062	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H
T1.063	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1.064	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.065	Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.066	CH ₃	Br	CH ₃	H
T1.067	CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.068	CH ₃	CH ₃	Br	H
T1.069	CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.070	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
T1.071	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.072	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1.073	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
T1.074	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.075	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.076	CH ₂ CH ₃	Br	Br	H
T1.077	CH ₂ CH ₃	Br	Cl	H
T1.078	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₃	H
T1.079	CH ₂ CH ₃	Br	CH ₂ CH ₃	H
T1.080	CH ₂ CH ₃	Br	OCH ₃	H
T1.081	CH ₂ CH ₃	Cl	Br	H
T1.082	CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	H
T1.083	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.084	CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₂ CH ₃	H
T1.085	CH ₂ CH ₃	Cl	OCH ₃	H
T1.086	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	H
T1.087	CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.088	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.089	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
T1.090	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
T1.091	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
T1.092	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H
T1.093	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	H
T1.094	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.095	OCH ₃	Br	CH ₃	H
T1.096	OCH ₃	Cl	CH ₃	H
T1.097	OCH ₃	CH ₃	Br	H
T1.098	OCH ₃	CH ₃	Cl	H
T1.099	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H

No.	R _a	R _b	R _c	R _d
T1.100	OCH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	H
T1.101	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F
T1.102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
T1.103	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br
T1.104	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.105	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄
T1.106	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.107	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃
T1.108	CH ₃	CH ₃	Cl	CH ₃
T1.109	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.110	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.111	Cyclo-C3	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.112	CH ₃	CH ₃	Cyclo-C3	H
T1.113	CH ₃	F	H	Br
T1.114	CH ₃	CH ₃	H	Br
T1.115	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.116	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
T1.117	Cyclo-C3	CH ₃	H	CH ₃
T1.118	CH ₂ CH ₃	Cl	H	CH ₃
T1.119	OCH ₃	Cl	H	CH ₃
T1.120	Cyclo-C3	Cl	H	CH ₃
T1.121	Cl	H	CH ₃	CH ₃
T1.122	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.123	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.124	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
T1.125	Cyclo-C3	H	CH ₃	CH ₃
T1.126	F	H	Cl	CH ₃
T1.127	Cl	H	F	CH ₃
T1.128	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.129	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃
T1.130	CH ₃	H	Cl	CH ₃
T1.131	CH ₃	H	Br	CH ₃
T1.132	Br	H	CH ₃	CH ₃

Ciclo-C3 significa ciclopropilo.

Tabla 2: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T2.001 a T2.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂CH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 5 Tabla 3: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T3.001 a T3.132 de la fórmula Ia, en donde R es n-C₃H₇, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 4: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T4.001 a T4.132 de la fórmula Ia, en donde R es i-C₃H₇, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 5: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T5.001 a T5.132 de la fórmula Ia, en donde R es alilo, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 6: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T6.001 a T6.132 de la fórmula Ia, en donde R es propargilo, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 5 Tabla 7: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T7.001 a T7.132 de la fórmula Ia, en donde R es bencilo, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 8: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T8.001 a T8.132 de la fórmula Ia, en donde R es hidrógeno, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 10 Tabla 9: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T9.001 a T9.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂OCH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 10: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T10.001 a T10.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂CH₂OCH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 11: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T11.001 a T11.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂O-CH₂CH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 15 Tabla 12: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T12.001 a T12.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂OC₂H₄OCH₃, G es cloro y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 13: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T13.001 a T13.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₃, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 20 Tabla 14: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T14.001 a T14.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂CH₃, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 15: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T15.001 a T15.132 de la fórmula Ia, en donde R es alilo, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 16: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T16.001 a T16.132 de la fórmula Ia, en donde R es propargilo, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 25 Tabla 17: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T17.001 a T17.132 de la fórmula Ia, en donde R es bencilo, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 18: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T18.001 a T18.132 de la fórmula Ia, en donde R es hidrógeno, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 30 Tabla 19: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T19.001 a T19.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂OCH₃, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 20: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T20.001 a T20.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂CH₂OCH₃, G es flúor y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 21: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T21.001 a T21.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₃, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 35 Tabla 22: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T22.001 a T22.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂CH₃, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 23: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T23.001 a T23.132 de la fórmula Ia, en donde R es alilo, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 40 Tabla 24: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T24.001 a T24.132 de la fórmula Ia, en donde R es propargilo, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 25: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T25.001 a T25.132 de la fórmula Ia, en donde R es bencilo, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 26: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T26.001 a T26.132 de la fórmula Ia, en donde R es hidrógeno, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 45 Tabla 27: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T27.001 a T27.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH₂OCH₃, G es bromo y R_a, R_b, R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 28: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T28.001 a T28.132 de la fórmula Ia, en donde R es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, G es bromo y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 29: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T29.001 a T29.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH_3 , G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 5 Tabla 30: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T30.001 a T30.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH_2CH_3 , G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 31: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T31.001 a T31.132 de la fórmula Ia, en donde R es alilo, G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 10 Tabla 32: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T32.001 a T32.132 de la fórmula Ia, en donde R es propargilo, G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 33: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T33.001 a T33.132 de la fórmula Ia, en donde R es bencilo, G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 34: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T34.001 a T34.132 de la fórmula Ia, en donde R es hidrógeno, G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 15 Tabla 35: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T35.001 a T35.132 de la fórmula Ia, en donde R es CH_2OCH_3 , G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

Tabla 36: Esta tabla da a conocer los 132 compuestos T36.001 a T36.132 de la fórmula Ia, en donde R es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, G es nitro y R_a , R_b , R_c y R_d son como se define en la Tabla 1.

- 20 Los compuestos de acuerdo con la invención son ingredientes activos valiosos como preventivos y/o curativos en el campo del control de las plagas, incluso a tasas de aplicación bajas, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas. Los ingredientes activos de acuerdo con la invención actúan contra todas las etapas del desarrollo o etapas individuales de plagas normalmente sensibles o resistentes, tales como insectos o representantes del orden ácaros. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes activos de acuerdo con la invención puede manifestarse en sí misma directamente, es decir en la destrucción de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o sólo después que ha transcurrido cierto tiempo, por ejemplo durante la ecdisis o indirectamente, por ejemplo en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión, correspondiendo una actividad satisfactoria a una tasa de destrucción (mortalidad) de al menos 50 a 60%.

- 30 Los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos tales como Lepidópteros, Dípteros, Hemípteros, Tisanópteros, Ortópteros, Dictiópteros, Coleópteros, Sifonápteros, Himenópteros e Isópteros así como otras plagas de invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. Insectos, ácaros, nematodos y moluscos se designan en lo sucesivo colectivamente como plagas. Las plagas que pueden combatirse y controlarse por el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con agricultura (término que incluye el crecimiento de las cosechas para alimentación y productos de fibra), horticultura y cría de animales, mascotas, silvicultura, y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutos, cereales y madera); aquellas plagas asociadas con el deterioro de estructuras artificiales y la transmisión de enfermedades del hombre y los animales; así como plagas molestas (tales como las moscas).

- Ejemplos de especies de plagas que pueden ser controladas por los compuestos de fórmula I incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (cápsidas), *Dysdercus* spp. (cápsidas), *Nilaparvata lugens* (saltones de las plantas), *Nephotettix cincticeps* (saltones de las hojas), *Nezara* spp. (pulgones fétidos), *Euschistus* spp. (pulgones fétidos), *Leptocorisa* spp. (pulgones fétidos), *Frankliniella occidentalis* (trípido), *Thrips* spp. (trípidos), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Anthonomus grandis* (gorgojo de las cápsulas del algodón), *Aonidiella* spp. (insectos escama), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (barrenador del maíz europeo), *Spodoptera littoralis* (gusano de las hojas del algodón), *Heliothis virescens* (gusano de los brotes del algodón), *Helicoverpa armigera* (gusano de las cápsulas del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano de las cápsulas del algodón), *Sylepta derogata* (enrollador de las hojas del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (palomilla dorso de diamante), *Agrotis* spp. (noctuidas), *Chilo suppressalis* (barrenador de las hojas del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de las raíces), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Tetranychus urticae* (ácaro-araña de dos manchas), *Tetranychus cinnabarinus* (ácaro-araña carmín), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de la roya de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro ancho), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), *Liriomyza* spp. (barrenador de las hojas), *Musca domestica* (mosca común), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscardas), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de las Mastotermitidae (por ejemplo *Mastotermitidae* spp.), las Kalotermitidae (por ejemplo *Neotermitidae* spp.), las Rhinotermitidae (por ejemplo *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus*, y *R. santonensis*) y las Termitidae (por ejemplo *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata*

(hormiga picadora), *Monomorium pharaonis* (hormiga del faraón), *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojos picadores y chupadores), *Meloidogyne* spp. (nematodos de los nudos de las raíces), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nematodos de los quistes), *Pratylenchus* spp. (nematodos de las lesiones), *Rhizopholus* spp. (nematodos cavadores del plátano), *Tylenchulus* spp. (nematodos de los cítricos), *Haemonchus contortus* (gusano del nematodo intestinal de las ovejas), *Caenorhabditis elegans* (gusano-anguila del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematodos gastro-intestinales) y *Deroceras reticulatum* (babosa).

Ejemplos adicionales de las plagas arriba mencionadas son:

del orden *Acarina*, por ejemplo,

Acarus siro, Aceria sheldoni, Aculus schlechtendali, Amblyomma spp., Argas spp., Boophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia praetiosa, Calipitrimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Eotetranychus carpini, Eriophyes spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus pratensis, Ornithodoros spp., Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

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

del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

Agriotes spp., Anthonomus spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cosmopolites spp., Curculio spp., Dermestes spp., Diabrotica spp., Epilachna spp., Eremnus spp., Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Melolontha spp., Orycaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhizopertha spp., Scarabaeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Tenebrio spp., Tribolium spp. y Trogoderma spp.;

del orden *Diptera*, por ejemplo,

Aedes spp., Antherigona soccata, Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Ceratitis spp., Chrysomyia spp., Culex spp., Cuterebra spp., Dacus spp., Drosophila melanogaster, Fannia spp., Gastrophilus spp., Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis pomonella, Sciara spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;

del orden *Heteroptera*, por ejemplo,

Cimex spp., Distantiella theobroma, Dysdercus spp., Euchistus spp., Eurygaster spp., Leptocorisa spp., Nezara spp., Piesma spp., Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scotinophara spp. y Triatoma spp.;

del orden *Homoptera*, por ejemplo,

Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes brassicae, Aonidiella spp., Aphididae, Aphis spp., Aspidiotus spp., Bemisia tabaci, Ceroplastes spp., Chrysomphalus aonidium, Chrysomphalus dictyospermi, Coccus hesperidum, Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Macrosiphum spp., Myzus spp., Nephrotettix spp., Nilaparvata spp., Parlatoria spp., Pemphigus spp., Planococcus spp., Pseudaulacaspis spp., Pseudococcus spp., Psylla spp., Pulvinaria aetiopica, Quadraspidiotus spp., Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Trialeurodes vaporariorum, Trioza erythrae y Unaspis citri;

del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,

Acromyrmex, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia politoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Solenopsis spp. y Vespa spp.;

del orden *Isoptera*, por ejemplo,

Reticulitermes spp.;

del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

Acleris spp., Adoxophyes spp., Aegeria spp., Agrotis spp., Alabama argillaceae, Amylois spp., Anticarsia gemmatilis, Archips spp., Argyrotaenia spp., Autographa spp., Busseola fusca, Cadra cautella, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydia spp., Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Ephestia spp., Eucosma spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Grapholita spp., Hedyia nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Leucoptera scitella, Lithocolletis spp., Lobesia botrana, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Operophtera spp., Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganotis spp., Spodoptera spp., Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni e Yponomeuta spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

Damalinea spp. y Trichodectes spp.;

del orden *Orthoptera*, por ejemplo,

Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Periplaneta spp. y Schistocerca spp.;

del orden *Psocoptera*, por ejemplo, Liposcelis spp.;

del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,

Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla cheopis;

del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,

Frankliniella spp., Hercinothrips spp., Scirtothrips aurantii, Taeniothrips spp., Thrips palmi y Thrips tabaci; y

del orden *Thysanura*, por ejemplo,

Lepisma saccharina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para controlar, es decir reprimir o destruir, plagas del tipo arriba mencionado que surgen en particular en las plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en bosques, o en órganos, tales como frutos, flores, hojas, tallos, tubérculos o raíces, de tales plantas, y en algunos casos incluso en órganos de las plantas que se forman en un momento posterior en el tiempo quedan protegidos contra estas plagas.

Cosechas diana adecuadas son, en particular, cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorbo; remolacha, tal como remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutos, por ejemplo frutos pomáceos, frutos de hueso o frutos blandos, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, granos, cerezas o bayas, por ejemplo fresas, frambuesas o moras; cosechas de leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes o soja; cosechas oleaginosas, tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o cacahuetes; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; hortalizas, tales como espinacas, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos dulces; lauráceas, tales como aguacate, cinamomo o alcanfor; así como tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, la familia del llantén, plantas laticíferas y ornamentales.

Debe entenderse que el término "cosechas" incluye también cosechas que se han vuelto tolerantes a herbicidas como bromoxinil o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, inhibidores de HPPD, inhibidores de ALS, por ejemplo primisulfurón, prosulfurón y trifloxisulfurón, inhibidores de EPSPS (5-enol-piruvil-shikimate-3-fosfato-sintasa), inhibidores de GS (glutamina-sintetasa) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Un ejemplo de una cosecha que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, v.g. imazamox, por métodos convencionales de mejora genética (mutagénesis) es la colza *Clearfield® summer* (Canola). Ejemplos de cosechas que se han vuelto tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas por métodos de ingeniería genética incluyen variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, disponibles en el comercio bajo los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

Debe entenderse también que el término "cosechas" incluye asimismo plantas de cosecha que se han transformado de tal manera por el uso de técnicas de DNA recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Toxinas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, tales como proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, v.g. CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) or Cry9c, o proteínas insecticidas vegetativas (VIP), v.g. VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; o proteínas insecticidas de nematodos colonizantes de bacterias, por ejemplo *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisante, lectinas de cebada o lectinas de campanilla blanca; aglutininas; inhibidores de proteinasas, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina-proteasas; inhibidores de patatina, cistatina y papaína; proteínas de desactivación de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de los esteroides, tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdisteroid-UDP-glicosil-transferasa, colesterol-oxidasas, inhibidores de ecdisona, HMG-CoA-reductasa, bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio, hormona-esterasa juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno-sintasa, dibencil-sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención deben entenderse por δ -endotoxinas por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) or Cry9c, o proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A, y expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Toxinas híbridas se producen recombinantemente por una nueva combinación de dominios diferentes de tales proteínas (véase, por ejemplo, WO 02/15701). Se conocen toxinas truncadas, por ejemplo una CryIA(b) truncada. En el caso de toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina existente naturalmente. En tales reemplazamientos de aminoácidos, se insertan preferiblemente en la toxina secuencias de reconocimiento de proteasas no existentes naturalmente, tal como, por ejemplo, el caso de CryIIIA055, se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-D en una toxina CryIIIA (véase WO 03/018810).

Ejemplos de tales toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas se dan a conocer, por ejemplo, en EP-A-O 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-O 427529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para la preparación de tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por las personas expertas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas. Ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se conocen, por ejemplo, por WO 95/34656, EP-A-O 367 474, EP-A-O 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas imparte a las plantas tolerancia a insectos nocivos. Tales insectos pueden existir en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero se encuentran de modo especialmente común en los escarabajos (Coleópteros), insectos de dos alas (Dípteros) y mariposas (Lepidópteros).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican resistencia a los insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas están disponibles comercialmente. Ejemplos de tales plantas son YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b)); YieldGard® Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIIIB(b1)); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina CryIA(b) y una toxina CryIIIB(b1)); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9(c)); Herculex I® variedad de maíz que expresa una toxina CryIF(a2) y la enzima fosfinotricina-N-acetiltransferasa (PAT) que confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio; NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c)); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina CryIA(c) y una CryIIA(b)); VIPCOT® (variedad de algodón que expresa una toxina VIP); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina CryIIIA); NatureGard® Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del perforador del maíz (CB) Bt11) y Protecta®.

Ejemplos adicionales de tales cosechas transgénicas son:

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

2. Maíz Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia (número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha hecho resistente al ataque por el perforador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina CryIA(b). El maíz Bt176 expresa también transgénicamente la enzima PAT que confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3. Maíz MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia (número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha hecho resistente a los insectos por expresión transgénica de una toxina CryIIIA modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada por inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-D-. La preparación de tales plantas de maíz transgénico se describe en WO 03/018810.

4. Maíz MON 863 de Monsanto Europe S.A. 270-272, Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. Mon863 expresa una toxina CryIIIB (b1) y tiene resistencia a ciertos insectos Coleópteros.

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

6. Maíz 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para la expresión de la proteína Cry1F que confiere resistencia a ciertos insectos Lepidópteros y de la proteína PAT que confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

7. Maíz NK603 x MON 810 de Monsanto Europe S.A. 270-272, Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbrido reproducidas convencionalmente por cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 x MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*, que imparte tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), así como una toxina CryIA (b) obtenida de *Bacillus thuringiensis supsp. Kurstaki* que aporta tolerancia a ciertos Lepidópteros, con inclusión del perforador del maíz europeo.

Cosechas transgénicas de plantas resistentes a insectos se describen también en BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basilea, Suiza) Informe 2003.

Debe entenderse que el término "cosechas" incluye también plantas de cosecha que han sido transformadas de tal manera por el uso de técnicas de DNA recombinante que las mismas son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRPs, véase v.g. EP-A-0392225). Ejemplos de tales sustancias antipatógenas y plantas transgénicas capaces de sintetizar tales sustancias antipatógenas se conocen, por ejemplo, por EP-A-0 392 225, WO 95/33818, y EP-A-0 353 191. Los métodos de producción de tales plantas transgénicas son generalmente conocidos por las personas expertas en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones arriba mencionadas.

Sustancias antipatógenas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo las toxinas virales KP1, KP4 o KP6; estilbeno-sintasas; dibencil-sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis (PRPs; véase v.g. EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, v.g., WO 95/33818) o

factores proteínicos o polipeptídicos implicados en la defensa contra los patógenos de las plantas (los denominados "genes de resistencia a las enfermedades de las plantas", como se describe en WO 03/000906).

Áreas adicionales de uso de los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención son la protección de mercancías almacenadas y despensas y la protección de materias primas, tales como madera, textiles, recubrimientos de suelos o edificios, así como en el sector de la higiene, especialmente la protección de humanos, animales domésticos y ganado productivo contra plagas del tipo mencionado.

En el sector de la higiene, los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención son activos contra ectoparásitos tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros de las cosechas, moscas (picadoras y chupadoras), larvas de mosca parásitas, piojos, piojos del pelo, piojos de las aves y pulgas.

10 Ejemplos de tales parásitos son:

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

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

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

20 Del orden *Siphonaptera*, por ejemplo *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp..

Del orden *Heteroptera*, por ejemplo *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp..

Del orden *Blattaria*, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica* y *Supella* spp..

25 De la subclase *Acaria* (*Acarida*) y los órdenes *Meta-* y *Meso-stigmata*, por ejemplo *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Boophilus* spp., *Dermacentor* spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Dermanyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp. y *Varroa* spp..

De los órdenes *Actiniedida* (*Prostigmata*) y *Acaridida* (*Astigmata*), por ejemplo *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletiella* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp. y *Laminosioptes* spp..

30 Los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención son adecuados también para protección contra la infestación de insectos en el caso de materiales tales como madera, textiles, plásticos, adhesivos, colas, pinturas, papel y cartón, cuero, recubrimientos de suelos y edificios.

35 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden utilizarse, por ejemplo, contra las plagas siguientes: escarabajos tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogloxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apato monachus*, *Bostrychus capucinus*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* y *Dinoderus minutus*, y también himenópteros tales como *Sirex juvencus*, *Urocera gigas*, *Urocera gigas taigus* y *Urocera augur*, y termitas tales como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptoterms brevis*, *Heteroterms indicola*, *Reticuliterms flavipes*, *Reticuliterms santoniensis*, *Reticuliterms lucifugus*, *Mastoterms darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* y *Coptoterms formosanus*, e insectos de cola en púas tales como *Lepisma saccharina*.

40 La invención proporciona por tanto un método de combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos que comprende aplicar una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula I, o una composición que contiene un compuesto de fórmula I, a una plaga, un locus de plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga. Los compuestos de fórmula I se utilizan preferiblemente contra insectos o ácaros.

El término "planta" como se utiliza en esta memoria incluye plantas de semillero, arbustos y árboles.

50 La invención se refiere también por tanto a composiciones pesticidas tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, soluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas susceptibles de extensión, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos finos, gránulos o encapsulaciones en sustancias polímeras, que comprenden -al menos -uno de los ingredientes activos de acuerdo con la invención y que deben seleccionarse para adaptarlas a las finalidades propuestas y las circunstancias prevalentes.

En estas composiciones, el ingrediente activo se emplea en forma pura, como ingrediente activo sólido por ejemplo en un tamaño de partícula específico, o, preferiblemente, junto con -al menos -uno de los adyuvantes utilizados convencionalmente en la técnica de la formulación, tales como extendedores, por ejemplo disolventes o portadores sólidos, o tales como compuestos tensioactivos (agentes con actividad superficial).

- 5 Ejemplos de disolventes adecuados son: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, preferiblemente las fracciones C₈ a C₁₂ de alquilbencenos, tales como mixturas de xilenos, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres tales como propilenglicol, dipropilenglicol-éter, etilenglicol o etilenglicol-monometiléter o etilenglicol monoetiléter, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o diacetona-alcohol, disolventes fuertemente polares, tales como N-metilpirrolid-2-ona, dimetil-sulfóxido o N,N-dimetilformamida, agua, aceites vegetales no epoxidados o epoxidados, tales como aceite de colza no etoxilado o etoxilado, aceite de ricino, aceite de coco o aceite de soja, y aceites de silicona.

- 15 Portadores sólidos que se utilizan por ejemplo para polvos finos y polvos dispersables son, por regla general, minerales naturales molidos tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o attapulgita. Para mejorar las propiedades físicas, es posible también añadir sílices altamente dispersas o polímeros absorbentes altamente dispersos. Los portadores adsorbentes particulados sólidos para gránulos son tipos porosos, tales como pómez, partículas de ladrillo, sepiolita o bentonita, y materiales portadores no sorbentes adecuados son calcita o arena. Adicionalmente, pueden utilizarse un gran número de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, en particular dolomita o residuos de plantas triturados.

- 20 Compuestos tensioactivos adecuados son, dependiendo del tipo del ingrediente activo a formular, agentes tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos o mixturas de agentes tensioactivos que tienen propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes satisfactorias. Los agentes tensioactivos mencionados a continuación deben considerarse sólo como ejemplos; un gran número de agentes tensioactivos adicionales que se utilizan convencionalmente en la técnica de la formulación y son adecuados de acuerdo con la invención se describen en la literatura relevante.

- 30 Agentes tensioactivos no iónicos adecuados son, especialmente, derivados de poliglicoléteres de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos de ácidos grasos saturados o insaturados o de alquilfenoles que pueden contener aproximadamente 3 a aproximadamente 30 grupos glicoléter y aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono en el radical hidrocarbonado (ciclo)alifático o aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquilfenoles. Son adecuados también aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilenodiaminopolipropilenglicol o alquil-propilenglicol que tienen 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena alquílica y aproximadamente 20 a aproximadamente 250 grupos etilenglicol-éter y aproximadamente 10 a aproximadamente 100 grupos propilenglicol-éter. Normalmente, los compuestos arriba mencionados contienen 1 a aproximadamente 5 unidades etilenglicol por unidad propilenglicol. Ejemplos que
- 35 pueden mencionarse son nonilfenoxipoliétoxietanol, poliglicoléter de aceite de ricino, aductos polipropilenglicol/poli(óxido de etileno), tributilfenoxi-poliétoxietanol, polietilenglicol u octilfenoxi-poliétoxietanol. Son asimismo adecuados ésteres de ácidos grasos de polioxiétilen-sorbitán, tales como trioleato de polioxiétilen-sorbitán.

- Los agentes tensioactivos catiónicos son, especialmente, sales de amonio cuaternario que tienen generalmente al menos un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos C como sustituyentes y, como
- 40 sustituyentes adicionales (no halogenados o halogenados), radicales alquilo inferior o hidroxialquilo o bencilo. Las sales se encuentran preferiblemente en la forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos. Ejemplos son cloruro de esteariltrimetilamonio y bromuro de bencilbis(2-cloroetil)-etilamonio.

- Ejemplos de agentes tensioactivos aniónicos adecuados son jabones solubles en agua o compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Ejemplos de jabones adecuados son las sales alcalinas, alcalinotérreas o de amonio (insustituidos o sustituidos), de ácidos grasos que tienen aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos C, tales como las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mixturas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse por ejemplo de aceite de coco o de taloíl; debe hacerse mención también de los metil-auratos de ácidos grasos. No obstante, se utilizan más frecuentemente agentes tensioactivos sintéticos, en particular sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados sulfonados de bencimidazol o alquilaril-sulfonatos. Como regla, los sulfonatos
- 50 grasos y sulfatos grasos están presentes como sales alcalinas, alcalinotérreas o de amonio (sustituidos o insustituidos), y las mismas tienen generalmente un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos C, entendiéndose también que alquilo incluye el resto alquilo de los radicales acilo; ejemplos que pueden mencionarse son las sales de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, del éster dodecilsulfúrico o de una mixtura de sulfatos de alcoholes grasos preparada a partir de ácidos grasos naturales. Este grupo incluye también las sales de
- 55 los ésteres sulfúricos y ácidos sulfónicos de aductos alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados sulfonados de bencimidazol contienen preferiblemente 2 grupos sulfonilo y un radical de ácido graso de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos C. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamonio de ácido decilbencenosulfónico, de ácido dibutil-naftalenosulfónico o de un condensado ácido naftalenosulfónico/formaldehído. Son también posibles, adicionalmente, fosfatos adecuados tales como sales del éster fosfórico de un aducto p-nonilfenol/(4-14) óxido de etileno, o fosfolípidos. Formatos adecuados adicionales son
- 60 tris-ésteres de ácido fosfórico con alcoholes alifáticos o aromáticos y/o bis-ésteres de ácidos alquil-fosfónicos con

alcoholes alifáticos o aromáticos, que son un adyuvante de tipo aceitoso de alta eficiencia. Estos tris-ésteres han sido descritos, por ejemplo, en WO 0147356, WO 0056146, EP-A-0579052 o EP-A-1.018.299, o están disponibles comercialmente por su nombre químico. tris-ésteres preferidos de ácido fosfórico para uso en las nuevas composiciones son fosfato de tris-(2-etilhexilo), fosfato de tris-n-octilo y fosfato de tris-butoxietilo, siendo muy preferido el fosfato de tris-(2-etilhexilo). Bis-ésteres adecuados de ácidos alquil-fosfónicos son bis-(2-etilhexil)-(2-etilhexil)-fosfonato, bis(2-etilhexil)-n-octil)-fosfonato, fosfonato de dibutil-butilo y bis(2-etilhexil)-tripropileno-fosfonato, siendo particularmente preferido bis-(2-etilhexil)-(n-octil)fosfonato.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir adicionalmente de modo preferible un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, alquil-ésteres de tales aceites o mixturas de tales aceites y derivados oleaginosas. La cantidad de aditivo aceitoso utilizada en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de 0,01 a 10%, basada en la mixtura de pulverización. Por ejemplo, el aditivo aceitoso puede añadirse al tanque de pulverización en la concentración deseada después que se ha preparado la mixtura de pulverización. Aditivos aceitosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo aceite de colza tal como ADIGOR® y MERO®, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canadá, Inc.), alquilésteres aceitosos de origen vegetal, por ejemplo los derivados metilados, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo de buey. Un aditivo preferido contiene, por ejemplo como componentes activos esencialmente 80% en peso de alquilésteres aceitosos de pescado y 15% en peso de aceite de colza metilado, así como 5% en peso de emulsionantes y modificadores del pH habituales. Aditivos aceitosos especialmente preferidos comprenden alquilésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂; especialmente los derivados metilados de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, siendo importantes por ejemplo los ésteres metílicos de ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico. Dichos ésteres se conocen como laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado de éster metílico de ácido graso preferido es Emery® 2230 y 2231 (Cognis GmbH). Tales derivados aceitosos y otros son conocidos también por el Compendium of Herbicide Adjuvants, 5ª edición, Southern Illinois University, 2000. Asimismo, pueden utilizarse como aditivos ácidos grasos alcoxlados en las composiciones de inventiva, así como aditivos basados en polimetilsiloxanos, que han sido descritos en WO 08/037373.

La aplicación y acción de los aditivos aceitosos puede mejorarse adicionalmente por combinación de los mismos con sustancias tensioactivas, tales como agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos o catiónicos. Ejemplos de agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos y catiónicos adecuados se enumeran en las páginas 7 y 8 de WO 97/34485. Sustancias tensioactivas preferidas son agentes tensioactivos aniónicos del tipo dodecibencilsulfonato, especialmente las sales de calcio de los mismos, así como agentes tensioactivos no iónicos del tipo etoxilato de alcohol graso. Se da preferencia especial a alcoholes grasos etoxilados C₁₂-C₂₂ que tienen un grado de etoxilación de 5 a 40. Ejemplos de agentes tensioactivos disponibles comercialmente son los tipos Genapol (Clariant AG). Se prefieren también agentes tensioactivos de silicona, especialmente heptametiltrisiloxanos modificados con poli(óxido de alquilo), que están disponibles comercialmente, v.g., como Silwet L-77®, así como agentes tensioactivos perfluorados. La concentración de sustancias tensioactivas en relación con el aditivo total es generalmente de 1 a 30% en peso. Ejemplos de aditivos aceitosos que están constituidos por mixturas oleaginosas o aceites minerales o derivados de los mismos con agentes tensioactivos son EdenorL ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) y Actipron® (BP Oil UK Limited, GB).

Las sustancias tensioactivas citadas pueden utilizarse también en las formulaciones solas, es decir sin aditivos aceitosos.

Además, la adición de un disolvente orgánico a la mixtura aditivo aceitoso/agente tensioactivo puede contribuir a una mejora de acción adicional. Disolventes adecuados son, por ejemplo, Solvesso® (ESSO) y Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). La concentración de tales disolventes puede ser de 10 a 80% en peso del peso total. Tales aditivos aceitosos, que pueden encontrarse en mezcla con disolventes, se describen, por ejemplo, en US-A-4.834.908. Un aditivo aceitoso disponible comercialmente descrito en dicho lugar se conoce por el nombre MERGE® (BASF Corporation). Un aditivo aceitoso adicional que se prefiere de acuerdo con la invención es SCORE® (Syngenta Crop Protection, Canadá.)

Además de los aditivos aceitosos arriba enumerados, con objeto de mejorar la actividad de las composiciones de acuerdo con la invención es posible también añadir formulaciones de alquilpirrolidonas (v.g. Agrimax®) a la mixtura de pulverización. También pueden utilizarse formulaciones de látex sintéticos, tales como, por ejemplo, poliacrilamida, compuestos polivinílicos o poli-(1-p-menteno (v.g. Bond®, Courier® o Emerald®). Soluciones que contienen ácido propiónico, por ejemplo Eurogkem Pen-e-Trate®, pueden incorporarse también en la mixtura de pulverización como agentes mejoradores de la actividad.

Como regla, las composiciones comprenden 0,1 a 99%, especialmente 0,1 a 95%, de ingrediente activo y 1 a 99,9%, especialmente 5 a 99,9%, de al menos un adyuvante sólido o líquido, siendo posible como regla que 0 a 25%, especialmente 0,1 a 20%, de la composición está constituido por agente(s) tensioactivo(s) (significando % en cada caso porcentaje en peso). Si bien las composiciones concentradas tienden a ser preferidas para mercancías comerciales, el consumidor final utiliza por regla general composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente menores de ingrediente activo. Composiciones preferidas están compuestas en particular como sigue (% = porcentaje en peso):

Concentrados emulsionables:

Ingrediente activo:	1 a 95%, preferiblemente 5 a 50%, más preferiblemente 5 a 20%
Agente tensioactivo:	1 a 30%, preferiblemente 10 a 20%
Disolvente:	5 a 98%, preferiblemente 70 a 85%

Polvos finos:

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

5 Concentrados en suspensión.

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

Concentrados en suspensión de base aceitosa.

Ingrediente activo:	2 a 75%, preferiblemente 5 a 50%
Aceite:	94 a 24%, preferiblemente 88 a 30%
Agente tensioactivo:	1 a 40%, preferiblemente 2 a 30%

Polvos humectables:

Ingrediente activo:	0,5 a 90%, preferiblemente 1 a 80%, más preferiblemente 25 a 75%
Agente tensioactivo:	0,5 a 20%, preferiblemente 1 a 15%
Portador sólido:	5 a 99%, preferiblemente 15 a 98%

10

Granulados:

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

15

Preferiblemente, el término "ingrediente activo" hace referencia a uno de los compuestos seleccionados de las Tablas 1 a 36 presentadas anteriormente. El mismo se refiere también a mixturas del compuesto de fórmula I, en particular un compuesto seleccionado de dichas Tablas 1 a 36, con otros insecticidas, fungicidas, herbicidas, fitoprotectores, adyuvantes y análogos, mixturas que se describen específicamente más adelante.

20

Las composiciones pueden comprender también adicionalmente adyuvantes sólidos o líquidos, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales no epoxidados o epoxidados (por ejemplo aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidado), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglomerantes y/o agentes de adherencia, fertilizantes, en particular fertilizantes nitrogenados tales como nitratos de amonio y urea como se describen en WO 08/017388, que pueden mejorar la eficacia de los compuestos de inventiva; u otros ingredientes activos para conseguir efectos especiales, por ejemplo sales de amonio o fosfonio, en particular haluros, (hidrogeno) sulfatos, nitratos, (hidrogeno) carbonatos, citratos, tartratos, formiatos y acetatos, como se describen en WO 07/068427 y WO 07/068428, que pueden mejorar también la eficacia de los compuestos de inventiva y que pueden utilizarse en combinación con mejoradores de la penetración tales como ácidos grasos alcoxilados; bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de las plantas, molusquicidas o herbicidas.

25

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida per se, en ausencia de adyuvantes por ejemplo por trituración, tamizado y/o compresión de un ingrediente sólido activo y en presencia de al menos un adyuvante por ejemplo por mezcla íntima y/o trituración del ingrediente activo con el adyuvante (adyuvantes). Estos procesos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos I para la preparación de estas composiciones son también un objeto de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir los métodos de controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, pincelación, apresto, dispersión o vertido -que deben seleccionarse para adaptarlos a la finalidad propuesta de las circunstancias prevalecientes -y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo arriba mencionado son otros objetos de la invención. Las tasas de concentración típicas están comprendidas entre 0,1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0,1 y 500 ppm, de ingrediente activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, en particular 10 a 1000 g/ha, preferiblemente 10 a 600 g/ha.

Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de las cosechas es la aplicación a las hojas de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar frecuencia y tasa de aplicación para adaptarlas al riesgo de infestación con la plaga en cuestión. Alternativamente, el ingrediente activo puede alcanzar las plantas por la vía del sistema radicular (acción sistémica), empapamiento del locus de las plantas con una composición líquida o por incorporación del ingrediente activo en forma sólida en el locus de las plantas, por ejemplo en el suelo, por ejemplo en la forma de gránulos (aplicación en suelo). En el caso de las cosechas de arroz, tales gránulos pueden dosificarse en el arrozal inundado.

Las composiciones de acuerdo con la invención son adecuadas también para la protección de material de propagación de las plantas, por ejemplo semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación puede tratarse con las composiciones antes de la plantación, por ejemplo las semillas pueden tratarse antes de la siembra. Alternativamente, las composiciones pueden aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), sea por remojo de los granos en una composición líquida o por aplicación de una capa de una composición sólida. Es posible también aplicar las composiciones cuando el material de propagación está plantado en el sitio de aplicación, por ejemplo en el surco de siembra durante la siembra en surcos. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación de las plantas y el material de propagación de las plantas así tratado son objetos adicionales de la invención.

Métodos adicionales de aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención comprenden la aplicación por goteo en el suelo, baño de partes de las plantas tales como raíces, bulbos o tubérculos, empapamiento del suelo, así como inyección en el suelo. Estos métodos son conocidos en la técnica.

Con objeto de aplicar un compuesto de fórmula I como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida a una plaga, un locus de la plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, un compuesto de fórmula I se formula usualmente en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula I, un diluyente o portador inerte adecuado y, opcionalmente, una formulación adyuvante en forma de un agente tensioactivo (SFA) como se describe en esta memoria o, por ejemplo, en EP-B-1.062.217. Los SFAs son productos químicos que son capaces de modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) por disminución de la tensión interfacial y conducción por tanto a cambios en otras propiedades (por ejemplo dispersión, emulsificación y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto formulaciones sólidas como formulaciones líquidas) comprendan, en peso, 0,0001 a 95%, más preferiblemente 1 a 85%, por ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de fórmula I. La composición se utiliza generalmente para el control de plagas de tal manera que se aplica un compuesto de fórmula I a una tasa de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferiblemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferiblemente de 1 g a 1 kg por hectárea. Cuando se utiliza en acondicionamiento de semillas, un compuesto de fórmula I se utiliza a una tasa de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo 0,001 g o 0,05 g), preferiblemente 0,005 g a 10 g, más preferiblemente 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto de fórmula I y un portador o diluyente adecuado para el mismo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de combatir y controlar las plagas en un lugar que comprende tratar las plagas en el locus de las plagas con una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de una composición que comprende un compuesto de fórmula I.

Las composiciones pueden seleccionarse de numerosos tipos de formulación, que incluyen polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (OL), líquidos de volumen ultra-bajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), micro-emulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC), concentrados en suspensión de base aceitosa (OD), aerosoles, formulaciones de nebulización/fumigación, suspensiones de cápsulas (CS) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de

formulación seleccionado en cualquier caso dependerá del propósito particular contemplado y las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula I.

Los polvos espolvoreables (DP) se pueden preparar por mezcla de un compuesto de fórmula I con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, diatomita, creta, tierras diatomáceas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos) y trituración mecánica de la mixtura para dar un polvo fino.

Los polvos solubles (SP) se pueden preparar por mezcla de un compuesto de fórmula I con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes, o una mixtura de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. La mixtura se tritura luego para dar un polvo fino. Composiciones similares pueden granularse también para formar gránulos solubles en agua (SG).

Los polvos humectables (WP) se pueden preparar por mezcla de un compuesto de fórmula I con uno o más diluyentes o portadores sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión a fin de facilitar la dispersión en líquidos. La mixtura se tritura luego para dar un polvo fino. Composiciones similares pueden granularse también para formar gránulos dispersables en agua (WG).

Los gránulos (GR) se pueden formar sea por granulación de una mixtura de un compuesto de fórmula I y uno o más diluyentes o portadores sólidos pulverizados, o a partir de gránulos en blanco previamente formados por absorción de un compuesto de fórmula I (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como pómez, arcillas de attapulgita, tierra de batán, diatomita, tierras de diatomeas o carozos de maíz triturados) o por adsorción de un compuesto de fórmula I (o una solución del mismo, en un agente adecuado) o sobre un material de núcleo duro (tales como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secado en caso necesario. Agentes que se utilizan comúnmente para favorecer los métodos de absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes que confieren adherencia (tales como poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), dextrinas, azúcares y aceites vegetales). Pueden incluirse también en los gránulos uno o más aditivos adicionales (por ejemplo un agente emulsionante, agentes humectante o agente dispersante).

Pueden prepararse Concentrados Dispersables (DC) por disolución de un compuesto de fórmula I en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o glicol-éter. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo a fin de mejorar la dilución con agua o prevenir la cristalización en un tanque de pulverización).

Los concentrados emulsionables (EC) o emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar por disolución de un compuesto de fórmula I en un disolvente orgánico (que contiene opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mixtura de dichos agentes). Disolventes orgánicos adecuados para uso en ECs incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ilustrados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una Marca Comercial Registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), N-alquilpirrolidonas (tales como N-metilpirrolidona o N-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácidos grasos C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto EC puede emulsionarse espontáneamente por adición al agua, a fin de producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización mediante equipo apropiado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula I sea en forma líquida (si el mismo no es líquido a la temperatura ambiente, puede fundirse a una temperatura razonable, típicamente inferior a 70°C) o en solución (por disolución del mismo en un disolvente apropiado) seguido por emulsificación del líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más SFAs, bajo cizallamiento alto, a fin de producir una emulsión. Disolventes adecuados para uso en EWs incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que tienen una solubilidad baja en agua.

Se pueden preparar microemulsiones (ME) por mezcladura de agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más SFAs, a fin de producir espontáneamente una formulación líquida isótropa termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula I está presente inicialmente en el agua o la mezcla disolvente/SFA. Disolventes adecuados para uso en MEs incluyen los descritos anteriormente en esta memoria para uso en ECs o en EWs. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (el sistema que está presente puede determinarse por medidas de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, sea manteniéndose como una microemulsión o formando una emulsión convencional de aceite en agua.

Los concentrados en suspensión (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula I. Los SCs se pueden preparar por molienda con bolas o cuentas del compuesto sólido de fórmula I en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes

dispersantes, a fin de producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Pueden incluirse en la composición uno o más agentes humectantes y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la tasa a la que se sedimentan las partículas. Alternativamente, un compuesto de fórmula I puede molerse en seco y añadirse a agua que contiene agentes descritos anteriormente en esta memoria, para producir el producto final deseado.

- 5 Un concentrado en suspensión de base aceitosa OD se puede preparar análogamente por suspensión de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula I en un fluido orgánico (por ejemplo al menos un agente mineral o aceite vegetal). Los ODs pueden comprender adicionalmente al menos un promotor de penetración (por ejemplo un etoxilato de alcohol o un compuesto afín), al menos un agente tensioactivo no iónico y/o al menos un agente tensioactivo aniónico, y opcionalmente al menos un aditivo del grupo emulsificadores, agentes inhibidores de espuma, conservantes, antioxidantes, tintes, y/o materiales de carga inertes. Un DO está destinado y es adecuado para dilución con agua antes del uso a fin de producir una solución de pulverización con estabilidad suficiente para permitir la aplicación de la pulverización mediante equipo apropiado.

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

Un compuesto de fórmula I puede mezclarse en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generación, en un espacio cerrado, de una fumigación que contiene el compuesto.

- 20 Las suspensiones de cápsulas (CS) se pueden preparar de manera similar a la preparación de las composiciones EW, pero sin una etapa adicional de polimerización de tal modo que se obtiene una dispersión acuosa de gotitas oleaginosas, en la cual cada gotita de aceite está encapsulada por una vaina de polímero y contiene un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, un portador o diluyente para el mismo. La vaina de polímero puede producirse por una reacción de policondensación interfacial o por un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula I y pueden utilizarse para tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula I puede formularse también en una matriz polímera biodegradable a fin de proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

- 30 Una composición de la presente invención puede incluir uno o más aditivos para mejorar la eficiencia biológica de la composición (por ejemplo por mejora de la humectación, retención o distribución sobre las superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de fórmula I). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos de pulverización de base aceitosas, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y aceite de colza), y mezclas de estos u otros adyuvantes bio-mejoradores (ingredientes que pueden favorecer o modificar la acción de un compuesto de fórmula I).

- 35 Un compuesto de fórmula I puede formularse también para uso como tratamiento de semillas, por ejemplo como una composición de polvo, incluyendo un polvo para tratamiento de semillas secas (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua para el tratamiento en suspensión (WS), o como una composición líquida, con inclusión de un concentrado capaz de fluir (FS), una solución (LS) o una suspensión de cápsulas (CS). Las preparaciones de composiciones DS, SS, WS, FS y LS son muy similares a las de, respectivamente, las composiciones DP, SP, WP, SC, OD y DC descritas anteriormente. Las composiciones para tratamiento de semillas pueden incluir un agente para favorecer la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo un aceite mineral o una barrera formadora de película).

- 45 Una composición de la presente invención puede incluir uno o más aditivos para mejorar la eficiencia biológica de la composición (por ejemplo por mejora de la humectación, retención o distribución sobre las superficies; resistencia a la lluvia en las superficies tratadas; o absorción o movilidad de un compuesto de fórmula I). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos (SFAs), aditivos de pulverización de base aceitosas, por ejemplo ciertos aceites minerales, aceites vegetales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y aceite de colza), y mezclas de éstos con otros adyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden favorecer o modificar la acción de un compuesto de fórmula I). El aumento del efecto de un compuesto de fórmula I puede conseguirse, por ejemplo, por adición de sales de amonio y/o fosfonio, y/u opcionalmente al menos un promotor de la penetración tal como alcoxilatos de alcohol graso (por ejemplo éster metílico de aceite de colza) o ésteres aceitosos vegetales.

- 50 Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser agentes tensioactivos (SFAs) de los tipos catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

Los SFAs adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetil-amonio), imidazolinas y sales de aminas.

- 55 SFAs aniónicos adecuados incluyen sales de metal alcalino de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo lauril-sulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilmecenosulfonato de sodio, dodecilmecenosulfonato de calcio, sulfonato de butil-naftaleno y mezclas de diisopropil-y tri-isopropil-naftaleno-sulfonatos de sodio), etersulfatos, alcohol-ettersulfatos (por ejemplo laureth-3-sulfato

de sodio), éter-carboxilatos (por ejemplo laureth-3-carboxilato de sodio), ésteres fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente mono-ésteres), o pentóxido de fósforo (predominantemente di-ésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinatos, parafin- u olefin-sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

- 5 SFAs adecuados del tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

SFAs adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mixturas de los mismos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres

10 parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol); óxidos de aminas (por ejemplo óxido de lauril-dimetilamina); y lecitinas.

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

- 15 Un compuesto de fórmula I puede aplicarse por cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos pesticidas. Por ejemplo, el mismo puede aplicarse, formulado o no formulado, a las plagas o a un locus de las plagas (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento susceptible de infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, con inclusión del follaje, los tallos, ramas o raíces, a la semilla antes de plantar la misma o a otros medios en los cuales están creciendo o van a plantarse las plantas (tales como el suelo que rodea las raíces, el suelo en general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónicos), directamente o puede pulverizarse o
- 20 espolvorearse, aplicarse por inmersión, aplicarse como una formulación de crema o pasta, aplicarse en forma de vapor o aplicarse por distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición empaquetada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o en un ambiente acuoso.

- 25 Un compuesto de fórmula I puede inyectarse también en las plantas o pulverizarse sobre la vegetación utilizando técnicas de pulverización electrodinámicas u otros métodos de bajo volumen, o aplicarse por sistemas de irrigación terrestres o aéreos.

- Las composiciones para uso como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en la forma de un concentrado que contiene una proporción elevada del ingrediente activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de su utilización. A menudo se requiere que estos concentrados, que
- 30 pueden incluir DCs, SCs, ODs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs y CSs, resistan el almacenamiento durante periodos prolongados y, después de dicho almacenamiento, sean susceptibles de adición a agua para formar preparaciones acuosas que se mantienen homogéneas durante un tiempo suficiente para hacer posible que las mismas se apliquen mediante equipo de pulverización convencional. Tales preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula I (por ejemplo 0,0001 a 10%, en peso) dependiendo del propósito
- 35 para el cual van a ser utilizadas.

Un compuesto de fórmula I puede utilizarse en mixturas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes nitrogenados, o fertilizantes que contienen potasio o fósforo, y más particularmente fertilizantes de nitrato de amonio y/o urea). Tipos de formulación adecuados incluyen gránulos de fertilizante. Las mixturas contienen adecuadamente hasta 25% en peso del compuesto de fórmula I.

- 40 La invención proporciona por tanto también una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula I.

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

- 45 El compuesto de fórmula I puede ser el único ingrediente activo de la composición, o puede estar mezclado con uno o más ingredientes activos adicionales tales como un pesticida (pesticida de insectos, ácaros, moluscos y nematodos), fungicida, agente de sinergia, herbicida, fitoprotector o regulador del crecimiento de las plantas, en caso apropiado. La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención puede aumentarse de este modo considerablemente y puede presentar ventajas sorprendentes que pueden describirse también, en un sentido más
- 50 amplio, como actividad sinérgica. Un ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tiene un espectro de actividad más amplio o persistencia incrementada en un lugar; proporcionar una composición que exhiba mejor tolerancia planta/cosecha por reducción de la fitotoxicidad; proporcionar una composición de control de los insectos en sus diferentes etapas de desarrollo; actuar sinérgicamente sobre la actividad o complementar la actividad (por ejemplo por aumento de la velocidad de efecto o superación de la repelencia) del compuesto de
- 55 fórmula I; o ayudar a contrarrestar o prevenir el efecto de la resistencia a componentes individuales. El ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad propuesta de la composición. Ejemplos de pesticidas adecuados incluyen los siguientes:

- a) piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para los peces (por ejemplo etofenprox), piretrina natural, tetrametrina, s-bioaletrina, fenflutrina, praletrina o 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropano carboxilato;
- 5 b) organofosfatos, tales como profenofós, sulprofós, acefato, metil-paratión, acinfós-metilo, demetón-s-metilo, heptenofós, tiometón, fenamifós, monocrotofos, profenofós, triazofós, metamidofós, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifós, fosadona, terbufós, fensulfotión, fonofós, forato, foxim, pirimifós-metilo, pirimifós-etilo, fenitrotión, fostiazato o diazinón;
- 10 c) carbamatos (con inclusión de aril-carbamatos), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfán, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
- d) benzoil-ureas, tales como diflubenzurón, triflumurón, hexaflumurón, flufenoxurón o clorfluazurón;
- e) compuestos orgánicos de estaño, tales como cihexatina, óxido de fenbutatina o azociclotina;
- f) pirazoles, tales como tebufenpirad y fenpiroximato;
- 15 g) macrólidos, tales como avermectinas, o milbemicinas, como por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad o azadirachtina;
- h) hormonas o feromonas;
- i) compuestos orgánicos clorados, tales como endosulfán, hexacloruro de benceno, DDT, clordane o dieltrina;
- j) amidinas, tales como clordimeform o amitraz;
- k) agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- 20 l) compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefurán o tiametoxam;
- m) diacilhidracinas, tales como tebufenozida, cromafenozida o metoxifenozida;
- n) difenil-éteres, tales como diofenolán o piriproxifeno;
- o) indoxacarb;
- 25 p) clorfenapir;
- q) pimetozina o pirifluquinazona;
- r) espirotetramat, espiroclorfen o espiromesifeno;
- s) flubendiamida, clorantroliniprol o ciantraniliprol;
- t) cienopirafeno o ciflumetofeno; o
- 30 u) sulfoxaflor.

Además de las clases químicas principales de pesticidas enumeradas anteriormente, se pueden emplear en la composición otros pesticidas que tienen dianas particulares, si es apropiado para la utilidad propuesta de la composición. Por ejemplo, se pueden emplear insecticidas selectivos para cosechas particulares, por ejemplo insecticidas específicos del perforador de los tallos (tales como cartap) o insecticidas específicos de los saltones (tales como buprofezin) para en el arroz. Alternativamente, se pueden incluir también en las composiciones insecticidas o acaricidas específicos para especies/etapas de insectos particulares (por ejemplo ovo-larvicidas acaricidas, tales como clofentezina, flubenzimina hexitiazox o tetradifón; motilicidas acaricidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnón, ciromazina, metopreno, clorfluazurón o diflubenzurón.

En las mezclas de compuestos de fórmula I arriba mencionadas, en particular un compuesto seleccionado de dichas Tablas 1 a 36, con otros insecticidas, fungicidas, herbicidas, fitoprotectores, adyuvantes y análogos, las ratios de mezcla pueden variar dentro de un amplio intervalo y son, preferiblemente, 100:1 a 1:6000, especialmente 50:1 a 1:50, más especialmente 20:1 a 1:20, aún más especialmente 10:1 a 1:10. Debe entenderse que dichas ratios de mezcla incluyen, por una parte, ratios en peso y también, por otra parte, ratios molares.

Las mezclas pueden utilizarse ventajosamente en las formulaciones arriba mencionadas (en cuyo caso "ingrediente activo" se refiere a la mezcla respectiva del compuesto de fórmula I con la pareja de mezcla).

Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas notablemente diferentes de tal modo que aquéllas no se prestan fácilmente por sí mismas al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, se pueden preparar otros tipos de formulación. Por ejemplo, en los casos en que un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro un líquido insoluble en agua, puede ser posible sin embargo dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua por dispersión del ingrediente activo sólido en forma de suspensión (utilizando una preparación análoga a la de un SC) pero dispersando el ingrediente activo líquido como una emulsión (utilizando una preparación análoga a la de una EW).

55 La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

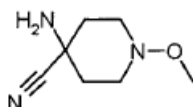
Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las Tablas 1 a 36 y uno o más ingredientes activos como se han descrito arriba pueden aplicarse, por ejemplo, en una sola forma de "mezcla preparada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones separadas de los componentes ingredientes activos individuales, tales como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los ingredientes activos individuales cuando se aplican de manera secuencial, es decir uno tras otro dentro de un periodo razonablemente corto, tal como unas pocas horas o varios días. El orden de aplicación de los compuestos

de fórmula I seleccionados de las Tablas 1 a 36 y los ingredientes activos que se han descrito arriba no es esencial para la utilización de la presente invención.

- 5 La invención se ilustra por los ejemplos de preparación que siguen. Los datos H-NMR de ciertos compuestos de esta invención exhiben ensanchamiento de líneas a la temperatura ambiente, lo que sugiere la existencia de isómeros de conformación plurales debida, por ejemplo, a tautomería ceto-enólica, rotación impedida, inversión del anillo en el resto piperidina o inversión del nitrógeno en el centro N-OR de la piperidina. Las señales amplias se han marcado con 'br' de acuerdo con ello.

Ejemplo P1: Preparación de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B1)

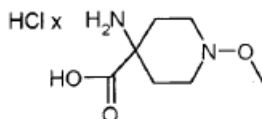
- 10 Paso P1.1: 4-Amino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo



- 15 A 10 g de N-metoxi-4-piperidona (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74) en 240 ml de hidróxido de amonio (25% en agua) se añadieron 6,2 g de cloruro de amonio y 4,6 g de cianuro de sodio. Después de agitar durante 18 horas a 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se obtuvieron 8,25 g de 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo como un aceite pardo claro, que se utilizó sin purificación ulterior en el paso siguiente.

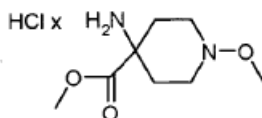
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,61-2,22 (señales br, en total 6 H), 2,61-3,43 (señales br, en total 4 H), 3,51 (s, 3H).

Paso P1.2: Sal hidroccloruro del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico



- 20 Una mezcla de 8,25 g de 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carbonitrilo y 30 ml de ácido clorhídrico al 32% se calentó a 100°C. Después de 16 horas, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo sólido se suspendió en etanol, se filtró y se secó para obtener 12,5 g de ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico, como la sal hidroccloruro.

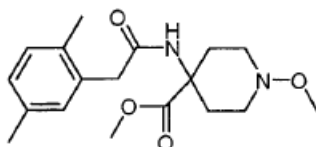
Paso P1.3: Éster metílico del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico, sal hidroccloruro



- 25 Se añadieron 25,7 g de cloruro de tionilo a una temperatura de 0-10°C en el transcurso de 40 minutos a una suspensión de 12,5 g de ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico en 100 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó luego a 60°C durante 48 h. Después de enfriar a 20°C, se filtraron los sólidos y se evaporó el filtrado para dar 13,2 g de éster metílico del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico, sal hidroccloruro, como un sólido cristalino pardo, p.f.: 198°C.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , base libre): δ 1,40-1,72 (señales br, total 2H), 1,58 (s, 2H), 2,02-2,37 (señales br, total 2H), 2,58-2,90 (señales br, total 2H), 3,04-3,32 (señales br, total 2H), 3,52 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), LC-MS (EI, ES+): 189 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ de la base libre.

Paso P1.4: Ácido 4-[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico, éster metílico

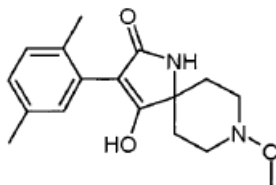


A 5,4 g de carbonato de potasio y 2 g de hidrocloreto del éster metílico del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico en 10 ml de acetonitrilo se añadieron 1,94 g de cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo en 5 ml de acetonitrilo a una temperatura de 0-5°C. Después de agitar durante 22 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 2,13 g de éster metílico del ácido 4-[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico como un sólido cristalino beige, p.f.: 91-93°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,95-2,30 (señales br, total 4H), 2,27 (s, 3H), 2,33 {s, 3H}, 2,77-3,23 (señales br, total 4H), 3,48 {s, 3H}, 3,54 {s, 2H}, 3,71 {s, 3H}, 5,40 (br s, 1H), 7,02 {s, 1H}, 7,04 {d, 1H}, 7,11 (d, 1H),

LC MS EI, ES⁺: 335 (M+H)⁺

- 10 Paso P1.5: 3-(2,5-Dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B1)

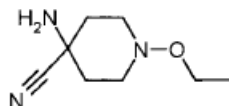


- 15 A 0,82 g de metilato de sodio en 20 ml de dimetilformamida se añadió una solución de éster metílico del ácido 4-[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico en 10 ml de dimetilformamida a una temperatura de 60°C. Después de agitar durante 3 horas a 60°C, se evaporó la mezcla de reacción. El residuo se diluyó con 10 ml de agua, se neutralizó con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar 1,23 g de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título B1) como una resina de color pardo claro. Este material se trituró con dietil-éter/hexano, se filtró y se secó para proporcionar un sólido, p.f.: 176-177°C.

LC-MS (EI, ES⁺): 303 (M+H)⁺

- 20 Ejemplo P2: Preparación de 8-etoxi-4-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto B8)

Paso P2.1: 4-Amino-1-etoxi-piperidina-4-carbonitrilo

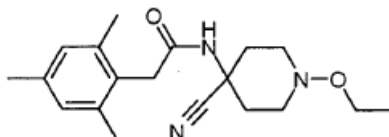


- 25 Se preparó 4-amino-1-etoxi-piperidina-4-carbonitrilo análogamente a la síntesis de 4-amino-1-etoxi-piperidina-4-carbonitrilo (ejemplo de preparación P1, paso P1.1) a partir de N-etoxi-4-piperidona (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 88°C): δ 1,08 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,38 (br s, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,63 (q, 2H)

LC-MS (EI, ES⁺): 170 (M+H)⁺

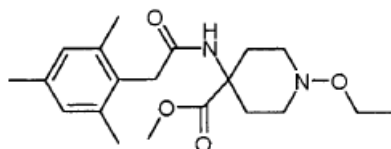
- 30 Paso P2.2: N-(4-Ciano-1-etoxi-piperidin-4-il)-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida



- 35 Se trataron 3,0 g de cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo y 10 g de carbonato de potasio en 90 ml de acetonitrilo a 0°C con una solución de 3,6 g de 4-amino-1-etoxi-piperidina-4-carbonitrilo en 30 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante 18 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La cromatografía (heptano/acetato de etilo 5:1) proporcionó 4,5 g de N-(4-ciano-1-etoxi-piperidin-4-il)-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida como un sólido, p.f.: 194-195°C.

LC-MS (EI, ES⁺): 330 (M+H)⁺

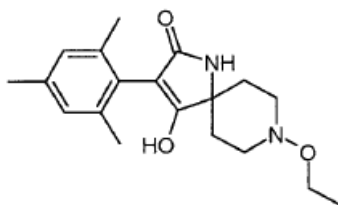
Paso P2.3: Éster metílico del ácido 1-etoxi-4-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetilamino]-piperidina-4-carboxílico



- 5 Se añadieron lentamente 1,4 ml de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 4,3 g de N-(4-ciano-1-etoxi-piperidin-4-il)-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida en 11 ml de metanol. Después de agitar durante 20 horas a reflujo, la mixtura de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y hielo. Se añadió carbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía (diclorometano +1% de etanol) dio 3,2 g de éster metílico del ácido 1-etoxi-4-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetilamino]-piperidina-4-carboxílico como un sólido, p.f.: 131-132°C.

10 LC-MS (EI, ES⁺): 363 (M+H)⁺

Paso P2.4: 8-Etoxi-4-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto B8)

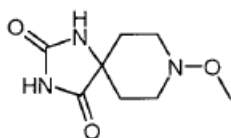


- 15 A una solución de 2,3 g de éster metílico del ácido 1-etoxi-4-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetilamino]-piperidina-4-carboxílico en 26 ml de dimetilformamida se añadieron 3 g de metóxido de sodio. La mixtura de reacción se calentó a 65°C y se agitó durante 5 horas. La mixtura de reacción se vertió en salmuera, se neutralizó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 2:1) para dar 510 mg de 8-etoxi-4-hidroxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título B8) como un sólido, p.f.: >250°C.

LC-MS (EI, ES⁺): 331 (M+H)⁺

20 Ejemplo P3: Preparación de la sal hidrocloreto del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico

Paso P3.1: 8-Metoxi-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona

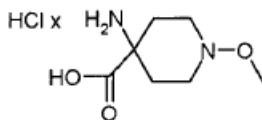


- 25 Se añadió N-metoxi-4-piperidona (Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74) (12,9 g) a una solución de carbonato de amonio (14,41 g) y cianuro de potasio (13,02 g) en agua (200 ml). La mixtura de reacción se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente, luego durante 16 horas a 55-60°C y se concentró parcialmente. El residuo acuoso se trató con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (8x). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se trituro con dietil-éter, se filtró y se secó. Rendimiento: 11,5 g de 8-metoxi-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona como un sólido, p.f.: 230-234°C.

- 30 ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 1,26-1,71 (señales br, total 2H), 1,71-2,12 (señales br, total 2H), 2,50-2,68 and 2,91-3,26 (señales br, total 4H), 3,40 (s, 3H), 8,34 and 8,54 (cada una br s, total 1H), 10,64 (br s, 1H).

LC-MS (EI, ES⁺): 200 (M+H)⁺

Paso P3.2: Sal hidrocloreto del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico



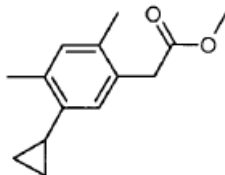
- Una solución de 8-metoxi-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (4,0 g) e hidróxido de sodio (0,8 g) en agua (25 ml) se calentó a 160°C en un autoclave durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo sólido blanco se recogió en metanol caliente, se filtró y se evaporó el filtrado. El residuo se trató con tolueno varias veces para eliminar azeotrópicamente el agua hasta peso constante. Rendimiento: 4,19 g de sal hidrocloreto del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico como un sólido. Este material era idéntico al compuesto arriba descrito en el ejemplo de preparación P1, paso P1.2.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_4\text{-MeOH}$): δ 2,13-2,64 (señales br, total 14H), 3,39-3,82 (señales br, total 4H), 3,85 (s, 3H).

LC-MS (EI, ES $^+$): 175 (M+H) de la base libre.

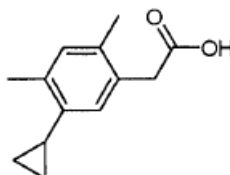
Ejemplo P4: Preparación de 3-(5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B16)

Paso P4.1: Éster metílico del ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético



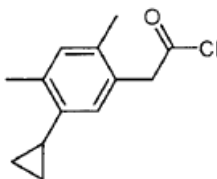
- A una solución de 6,0 g de éster metílico del ácido (5-bromo-2,4-dimetil-fenil)acético (WO 99/48869) en 100 ml de tolueno se añadieron 2,2 g de ácido ciclopropilborónico y 20 g de fosfato de potasio tribásico trihidratado a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno, seguido por adición ulterior de 1,2 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Después de calentar y agitar durante 16 horas a 110°C, la mezcla de reacción se filtró, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (isohexano/éter dietílico 2:1) para dar 2,5 g de éster metílico del ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)acético.

Paso P4.2: Ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético



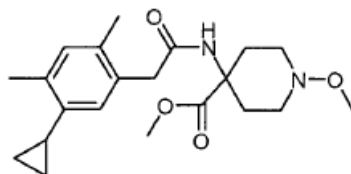
- Se mantuvieron 2,5 g de éster metílico del ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético en 30 ml de metanol a la temperatura del baño de hielo y se trataron con 0,5 g de hidróxido de sodio en 5 porciones. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a vacío, se vertió el residuo en agua y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,3 g de ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético.

Paso P4.3: Cloruro de (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético



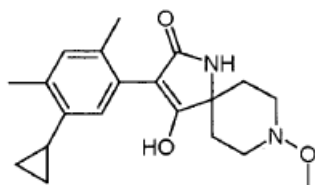
- Se trataron 2,3 g de ácido (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acético en 20 ml de diclorometano con 2,1 g de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo bruto de cloruro de (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-acetilo (2,5 g) se utilizó en el paso siguiente.

Paso P4.4: Éster metílico del ácido 4-[2-(5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico



A 4 g de carbonato de potasio y 2,5 g de hidrocloreto del éster metílico del ácido 4-amino-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo de preparación P1, paso P1.3) en 10 ml de acetonitrilo se añadió a 0-5°C una solución de 2,1 g de cloruro de (5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)acetilato bruto en 5 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante 18 horas a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo bruto de éster metílico del ácido 4-[2-(5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (3,2 g) se utilizó sin purificación ulterior en el paso siguiente.

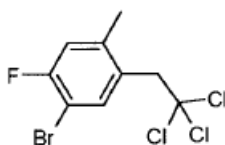
Paso P4.5: 3-(5-Ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B16)



A 1,3 g de metóxido de sodio en 10 ml de dimetilformamida se añadió una solución de 3,2 g de éster metílico del ácido 4-[2-(5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico bruto en 10 ml de dimetilformamida y la mixtura de reacción se calentó a 65°C durante 2 horas. La mixtura se vertió en agua con hielo, se extrajo con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en columna (diclorometano/metanol 95:5) para proporcionar 700 mg de 3-(5-ciclopropil-2,4-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título B16) como una cera. LC-MS (EI, ES⁺): 343 (M+H)⁺.

Ejemplo P5: Preparación de 3-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B19) y 3-(4'-cloro-6-fluoro-4-metil-bifenil-3-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B24)

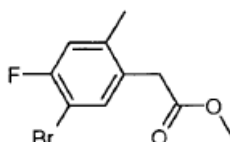
Paso P5.1: 1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)benceno



A una solución de cloruro de vinilideno (127 ml), nitrito de terc-butilo (19 ml) y cloruro de cobre (II) (18,4 g) en acetonitrilo (150 ml) se añadió una solución de 5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenilamina (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(2), 457-460) (21,5 g) en acetonitrilo (100 ml) gota a gota por debajo de 20°C. La mixtura de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas, se vertió en HCl diluido y se extrajo con éter *terc*-butil-metílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:4). Rendimiento: 29,20 g de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-tricloroetil)benceno como un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,42 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,00 (d, ³J(H,F)=9,2Hz, 1H), 7,69 (d, ⁴J(H,F)=7,0Hz, 1H).

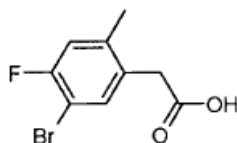
Paso P5.2: Éster metílico del ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético



A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)benceno (29,2 g) en metanol (100 ml) se añadió una solución de metóxido de sodio (30% en metanol, 78,2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a 5°C y se trató con ácido sulfúrico concentrado (13,2 ml) gota a gota. Después de calentamiento ulterior a reflujo durante 21 horas, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua/acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:3). Rendimiento: 18,76 g de éster metílico del ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético como un aceite.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,24 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,93 (d, ³J(H,F)=9,3Hz, 1H), 7,35 (d, ⁴J(H,F)=7,0Hz, 1H).

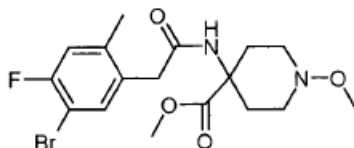
Paso P5.3: Ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético



A una solución de éster metílico del ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético (10,3 g) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (47,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla, se trató el residuo con ácido clorhídrico 1 N, se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y hielo, y se secó. Rendimiento: 8,60 g de ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético como un sólido, p.f.: 100-101°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,26 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 6,95 (d, ³J(H,F)=9,3Hz, 1H), 7,36 (d, ⁴J(H,F)=7,0Hz, 1H), 8,6 (br s, 1H).

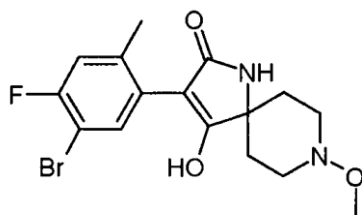
Paso P5.4: Éster metílico del ácido 4-[2-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico



Una suspensión de ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético (ejemplo de preparación P5.3) (8,0 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,8 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (9,0 ml) y sal hidrocloreto del éster metílico del ácido 4-amino-1-etoxi-piperidina-4-carboxílico (ejemplo de preparación P1, paso P1.3) (13,8 g), y se continuó el calentamiento a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fría se vertió en agua/acetato de etilo, se separaron las capas, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se solubilizó en acetato de etilo/ciclohexano 3:1 y se purificó por filtración sobre alúmina. Rendimiento: 6,83 g de éster metílico del ácido 4-[2-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico como un sólido, p.f.: 192-193°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,04-2,54 (señales br, total 4H), 2,26 (s, 3H), 2,79-3,27 (señales br, total 4H), 3,49 (br s, 5H), 3,71 {s, 3H}, 5,40 (br s, 1H), 6,99 {d, ³J(H,F)=9,3Hz, 1H}, 7,38 {d, ⁴J(H,F)=6,9Hz, 1H}.
MS (FIMS-EI, ES+): 417/419 (M+H)⁺

Paso P5.5: 3-(5-Bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B19)

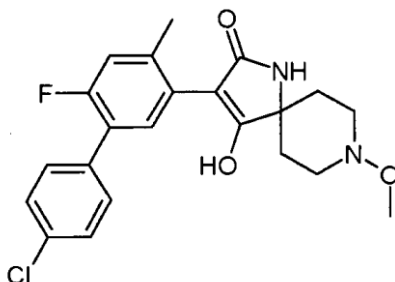


A una solución de éster metílico del ácido 4-[2-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acetilamino]-1-metoxi-piperidina-4-carboxílico (6,0 g) en dimetilformamida (20 ml) a 100°C se añadió *tert*-butoxido de potasio (3,23 g) y se continuó agitando a 100°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se extinguió a la temperatura ambiente por adición de

ácido acético (1,64 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter *terc*-butil-metílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó. Rendimiento: 3,69 g de 3-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título B19) como un sólido, p.f.: 229-230°C.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1,45 {m, 2H}, 2,09 {s, 3H}, 2,15 {m, 2H}, 2,62 (m, 2H), 3,25 {m, 2H}, 3,42 {s, 3H}, 6,93 {d, $^3\text{J}(\text{H},\text{F})=9,8\text{Hz}$, 1H}, 7,27 {d, $^4\text{J}(\text{H},\text{F})=7,3\text{Hz}$, 1H}, 7,92 (br s, 1H), 10,64 (br s, 1H).
MS (FIMS-EI, ES-): 383/385 (M-H) $^-$.

Paso P5.6: 3-(4'-Cloro-6-fluoro-4-metil-bifenil)-3-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto B24)



10

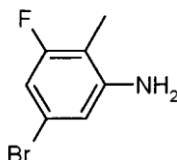
A una suspensión de 3-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (230 mg) en dimetoxietano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg) y la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de adición ulterior de agua (2 ml), 4-ácido clorfenilborónico (112 mg) y carbonato de sodio (250 mg), la mixtura se calentó a reflujo durante 8 horas. La mixtura de reacción se acidificó a la temperatura ambiente con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 5:1). Rendimiento: 170 mg de 3-(4'-cloro-6-fluoro-4-metil-bifenil)-3-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título B24) como un sólido.

15

- 20 MS (FIMS-EI, ES+): 417/419 (M+H) $^+$ MS (FIMS-EI, ES-): 415-417 (M-H) $^-$

Ejemplo P6: Preparación de 3-(5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto C3)

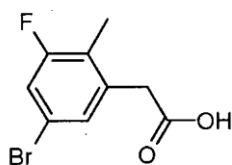
Paso P6.1: 5-Bromo-3-fluoro-2-metil-fenilamina



- 25 Una mixtura de 5-bromo-1-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (9,96 g) y polvo de hierro (11,9 g) en metanol (100 ml), agua (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, la mixtura de reacción se filtró a través de Hyflo (tierra de diatomeas calcinada) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:9 a 1:4). Rendimiento: 7,06 g de 5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenilamina como un aceite.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,99 (s, 3H), 3,78 (br. s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,63 (d, $^3\text{J}(\text{H},\text{F}) = 9,0\text{ Hz}$, 1H).

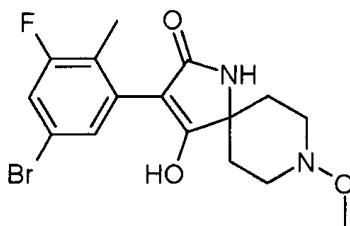
Paso P6.2: Ácido (5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-acético



Se preparó ácido (5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-acético análogamente a la síntesis de ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-acético (ejemplo de preparación P5, paso P5.3) a partir de 5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenilamina (ejemplo de preparación P6, paso P6.1) haciendo uso de los procedimientos descritos en el paso P5.1, paso P5.2 y paso P5.3. Se obtuvo el ácido del título como un sólido, p.f. 147°C.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 2,07 (d, $^4J(\text{H},\text{F})=2,1\text{Hz}$, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (dd, $^3J(\text{H},\text{F})=9,2\text{Hz}$, $J=1,9\text{Hz}$, 1H), 12,51 (br s, 1H).

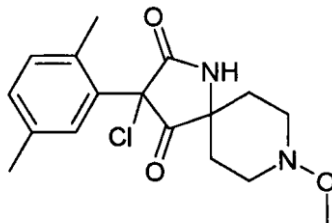
Paso P6.3: 3-(5-Bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto C3)



- 10 Se preparó 3-(5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título C3) análogamente a la síntesis de 3-(5-bromo-4-fluoro-2-metil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (ejemplo de preparación P5, paso P5.5) a partir de ácido (5-bromo-3-fluoro-2-metil-fenil)-acético (ejemplo de preparación P6, paso 6.2) haciendo uso de los procedimientos descritos en el paso P5.4 y el paso P5.5. Se obtuvo el compuesto del título C3 como un sólido.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,58 (m, 2H), 1,99 (d, $^4J(\text{H},\text{F})=2,0\text{Hz}$, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,53 (s, 3H); 6,62 (br s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,07 (s, 1H).

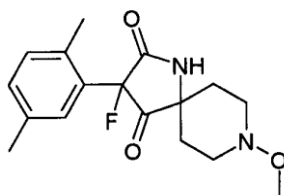
Ejemplo P7: Preparación de 3-cloro-3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto A1)



- 20 A una solución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (300 mg, 0,992 milimoles) en cloroformo (10 ml) a 0°C se añadió cloruro de sulfurilo (0,08 ml, 133,2 mg, 0,99 milimoles), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se vertió sobre hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se separaron las capas, se extrajo dos veces la fase acuosa con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se sacaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró en hexano/diisopropil-éter 4:1, se filtró y se secó. Rendimiento: 309 mg de 3-cloro-3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto del título A1) como un sólido, p.f. 142-144°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,53-2,00 (señales br, total 2H), 2,21 (br s, 3H), 2,25 (br m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,63 (br m, 2H), 3,14 (br m, 1H), 3,36 (br m, 1H), 3,51 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 and 8,10 (cada una brs, total 1H). LC-MS (ES⁺): 337/339 (M+H)⁺

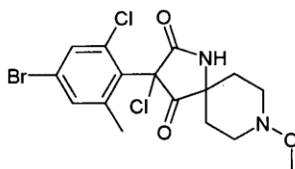
- 30 Ejemplo P8: Preparación de 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-fluoro-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto A2)



- A una solución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (300 mg, 0,992 milimoles) e hidrogenocarbonato de sodio (110 mg, 1,309 milimoles) en acetonitrilo (6 ml) a 0°C se añadió Selectfluor [1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazonia-biciclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluoroborato)] (390 mg, 1,101 milimoles) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, a la temperatura ambiente durante 1 hora, se trató ulteriormente con hidrogenocarbonato de sodio (11 mg) y Selectfluor (39 mg), y se continuó la agitación durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con *tert*-butil-metil-éter (5 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con *tert*-butil-metil-éter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 4:1). Rendimiento: 130 mg de 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-fluoro-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto del título A2) como un sólido, p.f. 127-130°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,32 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 7,12 (s aparente, 3H) [sólo señales seleccionadas].
LC/MS (ES⁺): 321 (M+H)⁺

- Ejemplo P9: Preparación de 3-(4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-3-cloro-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto A7)

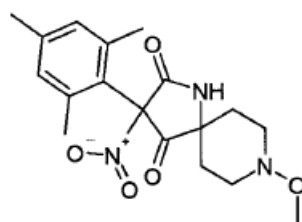


- A una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-8-metoxi-1,8-díaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (200 mg, 0,498 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (105 mg, 1,250 mmol) en diclorometano (5 ml) a -5°C se añadió cloruro de sulfurilo (0,038 ml, 63,3 mg, 0,469 mmol) en diclorometano (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, se vertió sobre carbonato de sodio acuoso saturado, se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 × 20 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró en hexano, se filtró y se secó. Rendimiento: 190 mg de 3-(4-bromo-2-cloro-6-metil-fenil)-3-cloro-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto del título A7) como un sólido, p.f. 198 °C (descomposición).

- ¹H-NMR (CDCl₃): 2,77 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 7,12 (br s, 1H), 7,37 (s, 2H) [sólo señales seleccionadas].

LC/MS (ES⁺): 435/437/439/441 (M+H)⁺

Ejemplo P10: Preparación de 8-metoxi-3-nitro-3-(2,4,6-dimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto A 16)



- A una solución de 8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (100 mg, 0,316 mmol) en cloroformo (10 ml) a -5 °C se añadió ácido nítrico fumante (0,026 ml, 39,5 mg, 0,627 mmol) en cloroformo (0,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua con hielo (25 ml), se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 × 20 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 80 mg de 8-metoxi-3-nitro-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto del título A16) como un sólido blanco, p.f. 136°C (descomposición).

¹H-NMR (CDCl₃): 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 3,53 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 7,63 y 7,82 (cada una s, total 1H) [sólo señales seleccionadas].

- LC-MS (ES⁺): 362 (M+H)⁺

Los compuestos de las Tablas A, B y C se pueden preparar por procedimientos análogos. Se utilizó uno cualquiera de los métodos LC-MS siguientes para caracterizar los compuestos:

Método A

- 5 **MS:** Espectrómetro de Masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electropulverización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 2,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, flujo de gas del cono (l/h) 50, flujo de gas de desolvatación (l/h) 400; intervalo de masas: 150 a 1000 ó 100 a 900 Da.

- 10 **LC:** HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba cuaternaria (ZCQ)/bomba binaria (ZDQ), compartimiento de columna calentado y detector de red de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, temperatura: 60°C; intervalo de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v HCOOH, B = acetonitrilo/metanol (4:1), v/v + 0,04% v/v HCOOH.

Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
3,00	95,0	5,0	1,700

Método B

- 15 **MS:** Espectrómetro de Masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electropulverización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,80, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 350, flujo de gas del cono (l/h) apagado, flujo de gas de desolvatación (l/h) 600; intervalo de masas: 150 a 1000 (100 a 1500 para Masa Baja) ó 100 a 900 Da.

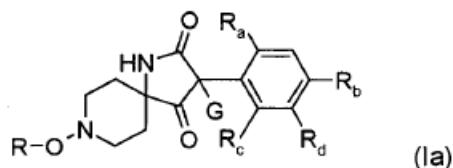
- 20 **LC:** HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de red de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, temperatura: 60°C; intervalo de longitud de onda DAD (nm): 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v HCOOH, B = acetonitrilo/metanol (4:1), v/v + 0,04% v/v HCOOH.

Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
3,00	95,0	5,0	1,700

Los valores característicos obtenidos para cada compuesto eran el tiempo de retención ("R_t", registrado en minutos) y el ion molecular enumerado en las Tablas A-C.

25 Tabla A

Compuestos de fórmula Ia

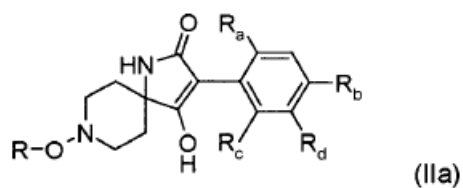


	R	G	R _a	R _b	R _c	R _d	Mp.	LC-MS
A1	CH ₃	Cl	CH ₃	H	H	CH ₃	142-144°C	337/339 (M+H) ⁺ R _t = 1.75 min
A2	CH ₃	F	CH ₃	H	H	CH ₃	127-130°C	321 (M+H) ⁺ R _t = 1.69 min
A3	CH ₃	Cl	Cl	Cl	H	H	211-213°C	375/377/379/381 (M-H) ⁺ R _t = 1.76 min
A4	CH ₃	Cl	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	194-196°C	433/435/437 (M+H) ⁺ R _t = 2.04 min
A5	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	CH ₃	H	166-168°C (dec)	371/373/375 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 min
A6	CH ₃	Cl	CH ₃	Br	CH ₃	H	156°C (dec)	415/417/419 (M+H) ⁺ R _t = 1.88 min
A7	CH ₃	Cl	Cl	Br	CH ₃	H	198°C (dec)	435/437/439/441 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 min
A8	CH ₃	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	165°C (dec)	337/339 (M+H) ⁺ R _t = 1.70 min
A9	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	H	183°C (dec)	371/373/375 (M+H) ⁺ R _t = 1.76 min
A10	CH ₃	Cl	CH ₃	H	CH ₃	Cl	164°C (dec)	371/373/375 (M+H) ⁺ R _t = 1.84 min
A11	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	H	CH ₃	186°C (dec)	371/373/375 (M+H) ⁺ R _t = 1.85 min
A12	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃	H	CH ₃	205°C (dec)	371/373/375 (M+H) ⁺ R _t = 1.76 min

	R	G	R _a	R _b	R _c	R _d	Mp.	LC-MS
A13	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	178°C (dec)	351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.78 min
A14	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	173°C (dec)	351/353 (M+H) ⁺ R _t = 1.79 min
A15	CH ₃	Cl	CH ₃	CH ₃	H	Br	185°C (dec)	415/417/419 (M+H) ⁺ R _t = 1.87 min
A16	CH ₃	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	136°C (dec)	362 (M+H) ⁺ R _t = 1.83 min
A17	CH ₃	NO ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	145°C (dec)	348 (M+H) ⁺ R _t = 1.70 min
A18	CH ₃	Cl	Br	CH ₃	Br	H	174°C (dec)	479/481/483/485 (M+H) ⁺ R _t = 1.77 min
A19	CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	165°C (dec)	427/429 (M+H) ⁺ R _t = 2.11 min

Tabla B

Compuestos de fórmula IIa, en donde ciclo-C3 significa ciclopropilo.

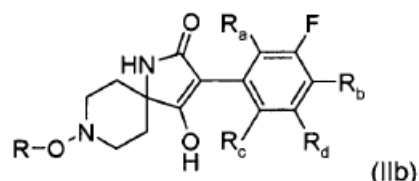


	R	R _a	R _b	R _c	Datos físicos	
B1	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	176-177°C
B2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	253-255°C
B3	CH ₃	Cl	Cl	H	H	221-223°C
B4	CH ₃	Cl	H	Cl	H	257-260°C
B5	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	194-196°C
B6	CH ₃	CH ₃	H	H	sólido, 4-Cl-C ₆ H ₄	solid, LC-MS: 399/401 (M+H) ⁺
B7	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	166-167°C
B8	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	>250°C
B9	CH ₃ CH ₂	Cl	Cl	H	H	244-245°C

	R	R _a	R _b	R _c	R _d	Datos físicos
B10	CH ₃	H	Cl	H	Cl	239-242°C
B11	CH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	194-196°C
B12	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	H	260-264°C
B13	CH ₃	CH ₃	cyclo-C3	CH ₃	H	>250°C
B14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	sólido, LC-MS: 381/383 (M+H) ⁺
B15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	4-Cl-C ₆ H ₄	168-169°C
B16	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	cyclo-C3	LC-MS: 343 (M+H) ⁺
B17	CH ₃	Cl	cyclo-C3	H	H	206-207°C
B18	CH ₃	CH ₃	cyclo-C3	H	H	191-194°C
B19	CH ₃	CH ₃	F	H	Br	229-230°C
B20	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	>200°C
B21	CH ₃	Cl	Br	H	H	167-169°C
B22	CH ₃	CH ₃	Br	H	H	187-189°C
B23	CH ₃	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H	255-257°C
B24	CH ₃	CH ₃	F	H	4-Cl-C ₆ H ₄	MS: 417/419 (M+H) ⁺
B25	CH ₃	CH ₃	F	H	4-F-C ₆ H ₄	

Tabla C

Compuestos de fórmula IIb, en donde ciclo-C3 significa ciclopropilo.

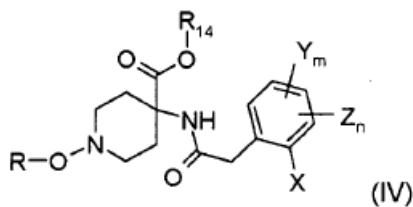


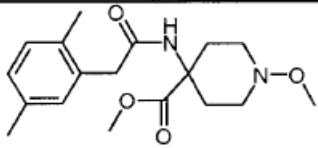
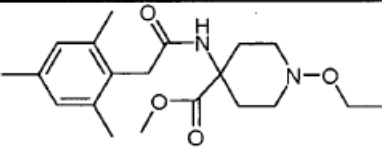
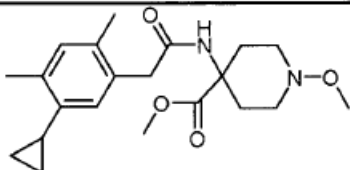
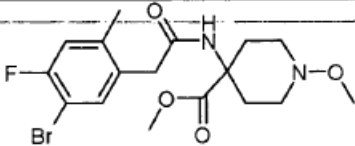
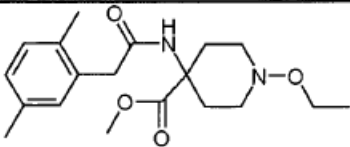
	R	R _a	R _b	R _c	R _d	Datos físicos	a
C1	CH ₃	CH ₃	H	H	4-C	sólido	d
C2	CH ₃	CH ₃	H	ciclo-C ₃	4-C	sólido	
C3	CH ₃	CH ₃	H	H	Br	sólido, 1H-NMR véase ejemplo de preparación de P6, P6, paso P6.3	
C4	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃		
C5	CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	sólido	
C6	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄		

5 Compuestos intermedios: los compuestos de la fórmula (IV), (V), (VII), (VIII), y (XI) de las Tablas D, E y F se pueden preparar por procedimientos análogos.

Tabla D

Compuestos de fórmula IV



Estructura e	P.f. o MS/NMR R
	Ejemplo de preparación P1, paso P1.4 4
	Ejemplo de preparación P2, paso P2.3 3
	Ejemplo de preparación P4, paso P4.4
	Ejemplo de preparación P5, paso P5.4 4
	132-133°C

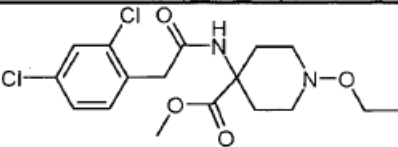
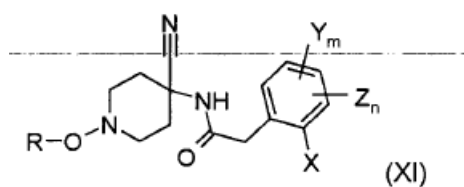
Estructura	P.f. o MS/NMR R
	166-167°C

Tabla E

Compuestos de fórmula XI



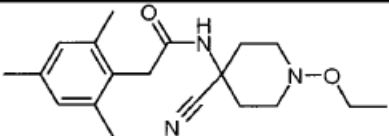
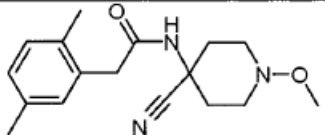
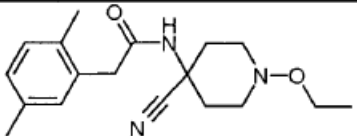
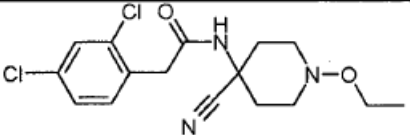
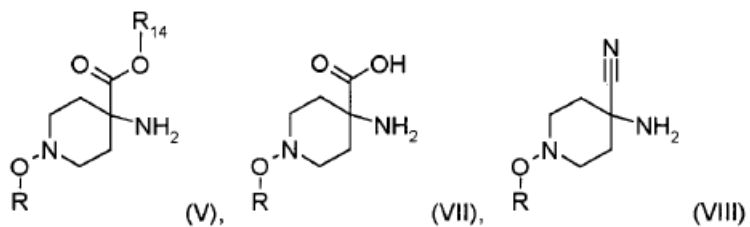
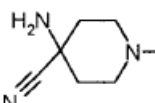
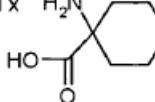
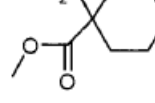
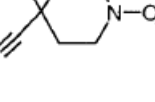
Estructura	P.f. o MS/NMR	VMR
	Ejemplo de preparación P2, paso P2.2	2
	208-210°C	
	159-160°C	
	169-170°C	

Tabla F

Compuestos de fórmula V, VII o VIII



Estructura	P.f. o MS/NMR
	Ejemplo de preparación P1, paso P1.1
	Ejemplo de preparación P1, paso P1.2 y ejemplo de preparación P3, paso P3.2
	Ejemplo de preparación P1, paso P1.3
	Ejemplo de preparación P2, paso P2.1

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN (% = porcentaje en peso)

Ejemplo F1: Concentrados de emulsión

<u>Ejemplo F1: Concentrados de emulsión</u>	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	40%	50%
Dodecilmencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%
Aceite de ricino-polietilenglicol-éter (36 moles de EO)	5%	-	-
Tributilfenoxipolietilenglicol-éter (30 moles de EO)	-	12%	4%
Ciclohexanona	-	15%	20%
Mixtura de xilenos	65%	25%	20%

Pueden prepararse emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de tales concentrados por dilución con agua.

Ejemplo F2: soluciones

<u>Ejemplo F2: soluciones</u>	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	80%	10%	5%	95%
Etilenglicol-monometiléter	20%	-	-	-
Polietilenglicol MW400	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
Aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
Éter de petróleo (intervalo de ebullición 160-190°)	-	-	94%	-

Las soluciones son adecuadas para uso en forma de microgotas.

Ejemplo F3: Gránulos

<u>Ejemplo F3: Gránulos</u>	a)	b)	c)	d)
Ingrediente activo	5%	10%	8%	21%

Caolín	94%	-	79%	54%
Sílice altamente dispersada	1%	-	13%	7%
Attapulgita	-	90%	-	18%

El ingrediente activo se disuelve en diclorometano, se pulveriza la solución sobre el o los portadores, y el disolvente se evapora subsiguientemente a vacío.

<u>Ejemplo F4: Polvos finos</u>	a)	b)
Ingrediente activo	2%	5%
Sílice altamente dispersada	1%	5%
Talco	97%	-
Caolín	-	90%

Se obtienen polvos finos listos para ser utilizados por mezcladura íntima de los portadores y el ingrediente activo.

<u>Ejemplo F5: Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	50%	75%
Lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
Laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
Diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6%	10%
Octilfenoxipropilenglicol-éter (7-8 moles de EO)	-	2%	-
Sílice altamente dispersada	5%	10%	10%
Caolín	62%	27%	

- 5 El ingrediente activo se mezcla con los aditivos y la mixtura se muele concienzudamente en un molino adecuado. Esto proporciona polvos humectables, que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F6: Gránulos de extrusor

Ingrediente activo	10%
Lignosulfonato de sodio	2%
Carboximetilcelulosa	1%
Caolín	87%

El ingrediente activo se mezcla con los aditivos, y la mixtura se muele, se humedece con agua, se extrude, se granula y se seca en una corriente de aire.

- 10 Ejemplo F7: Gránulos recubiertos

Ingrediente activo	3%
Polietilenglicol (MW200)	3%
Caolín	94%

En un mezclador, se aplica uniformemente el ingrediente activo finamente molido al caolín, que se ha humedecido con el polietilenglicol. Esto proporciona gránulos recubiertos exentos de polvo.

Ejemplo F8a: Concentrado en suspensión

Ingrediente activo	40%
Etilenglicol	10%

Nonilfenoxipoliethylenglicol-éter (15 moles de EO)	6%
Lignosulfonato de sodio	10%
Carboximetilcelulosa	1%
Solución acuosa de formaldehído al 37%	0,2%
Aceite de silicona (emulsión acuosa al 75%)	0,8%
Agua	32%

Ejemplo F8b: Concentrado en suspensión

Ingrediente activo	10%
Ácido naftalenosulfónico, sal de sodio condensada con formaldehído	2%
Solución de un copolímero acrílico de injerto en agua y propilenglicol	8%
Emulsión de silicona antiespumante	0,5%
DL-propanodiol-(1,2)	3%
Heteropolisacárido	0,5%
1,2-bencisotiazol-3-ona	0,2%
Agua	75,8%

El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los aditivos. Pueden prepararse suspensiones de cualquier concentración deseada a partir del concentrado en suspensión así obtenido por dilución con agua.

F9: Polvos para tratamiento de semillas secas

	a)	b)	c)
Ingrediente activo	25%	50%	75%
Aceite mineral ligero	5%	5%	5%
Ácido silícico altamente dispersado	5%	5%	-
Caolín	65%	40%	-
Talco	-	-	20%

- 5 El ingrediente activo se mezcla concienzudamente con los adyuvantes y la mixtura se muele concienzudamente en un molino adecuado, proporcionando polvos que pueden utilizarse directamente para el tratamiento de semillas.

Ejemplo F10: Concentrado capaz de fluir para tratamiento de semillas

Ingrediente activo	40%
Propilenglicol	5%
Copolímero butanol PO/EO	2%
Triestirenofenol con 10-20 moles de EO	2%
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en la forma de una solución al 20% en agua)	0,5%
Sal de calcio de pigmento monoazoico	5%
Aceite de silicona (en la forma de una emulsión al 75% en agua)	0,2%
Agua	45,3%

- 10 El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los adyuvantes, dando un concentrado en suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Utilizando tales diluciones, pueden tratarse plantas vivas así como material de propagación de las plantas y protegerse contra la infestación por microorganismos, por pulverización, vertido o inmersión.

Ejemplo F11a: Concentrado en suspensión de base aceitosa (basado en un aceite vegetal)

Ingrediente activo	10%
Triestirilfenol con 16 moles de EO	10%
Copolímero de bloques de ácido polihidroxiesteárico y polialquilenglicoles	2%
AEROSIL 200	1%
Éster metílico de aceite de colza	12%
Ácido oleico	65%

Ejemplo F11b: Concentrado en suspensión de base aceitosa (basado en un aceite mineral)

Ingrediente activo	10%
Alcoholes etoxilados, C16-18 y C18 insaturado	5%
Sal lineal de calcio de ácido dodecil-bencenosulfónico	2,5%
Homopolímero de 1-etenilhexadecil-2-pirrolidinona	1%
Arcilla organófila	1%
Mixtura de petróleo	80,5%

El ingrediente activo finamente molido se mezcla íntimamente con los aditivos. A partir del concentrado en suspensión así resultante se pueden preparar suspensiones de cualquier concentración deseada por dilución con agua.

5 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Estos ejemplos ilustran las propiedades pesticidas/insecticidas de compuestos de fórmula I.

Ejemplo B1: Actividad contra *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotón) (población mixta, actividad de contacto alimentación/residual, preventiva)

- 10 Se ponen discos de hojas de girasol en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizan con las soluciones de test. Después de secado, los discos de hojas se infestan con una población de pulgones de edades mixtas. Después de un periodo de incubación de 6 días, se comprueban las muestras en cuanto a mortalidad y efectos especiales (v.g. fitotoxicidad).

- 15 En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. En particular, los compuestos A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15 y A18 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B2: Actividad contra *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotón) (población mixta, actividad sistémica/alimentación, curativa)

- 20 Raíces de plantas de semillero de guisante, infestadas con una población de pulgones de edades mixtas, se ponen directamente en las soluciones de test. 6 días después de la introducción, se comprueban las muestras en cuanto a mortalidad y efectos especiales sobre la planta.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. En particular, los compuestos A1, A3, A5, A7, A8, A9, A12, A13, A14, A15 y A18 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

- 25 Ejemplo B3: Actividad contra *Tetranychus urticae* (ácaro-araña de dos manchas) (población mixta, actividad de contacto alimentación/residual, preventiva)

Discos de hojas de judía sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos se pulverizan con las soluciones de test. Después de secado, los discos de hojas se infestan con poblaciones de ácaros de edades mixtas. 8 días más tarde, se comprueban los discos en cuanto a mortalidad de los huevos, mortalidad de las larvas, y mortalidad de los adultos.

- 30 En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. En particular, los compuestos A1, A4, A5, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13 y A14 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B4: Actividad contra *Thrips tabaci* (trípido de la cebolla) (población mixta, actividad de contacto alimentación/residual, preventiva)

Se ponen discos de hojas de girasol en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizan con las soluciones de test. Después de secado, los discos de hojas se infestan con una población de trípidos de edades mixtas. Después de un periodo de incubación de 6 días, se comprueban las muestras en cuanto a mortalidad y efectos especiales (v.g. fitotoxicidad).

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. En particular, los compuestos A1, A2, A4, A5, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 y A15 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B5: Actividad contra *Diabrotica balteata* (oruga de las raíces del maíz) (larvicida, actividad de contacto alimentación/residual, preventiva)

Se tratan placas de microtitulación de 24 pocillos (MTP) con dieta artificial con las soluciones de test por pipeteado. Después del secado, se infestan las MTB con larvas (L2) (6-10 por pocillo). Después de un periodo de incubación de 5 días, se comprueban las muestras en cuanto a mortalidad de las larvas, antialimentación y regulación del crecimiento.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. En particular, los compuestos A1, A4, A11, A12 y A13 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B6: Actividad contra *Frankliniella occidentalis* (trípido occidental de las flores)

Discos de hojas de judía sobre agar en cápsulas Petri o plantas de judía en una cámara de pulverización se tratan con soluciones de test diluidas. Después del secado, se cortan discos de hojas y se ponen en copas de plástico sobre la superficie de una capa de agar y se infestan con población mixta. 6 días (discos de hoja) o 14 días (plantas) después de la infestación, se comprueban las muestras en cuanto a reducción de la población tratada y se comparan con la población sin tratar.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, los compuestos A2 y A4 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B7: Actividad contra *Bemisia tabaci* (mosca blanca del tabaco) (larvicida, contacto/alimentación)

Se infestan plantas de judía con 20-30 adultos que se retiraron después de un periodo de puesta de huevos de 4 días. Pasados otros 7 días, plantas de judía con crisálidas eclosionadas (N-2) se tratan (2 réplicas) con las soluciones de test en una cámara de pulverización. Tres semanas más tarde, se comprueban las muestras en cuanto al número de adultos emergidos. La eficacia se calcula por comparación del número de adultos emergidos en las muestras tratadas y sin tratar.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, el compuesto A1 exhibe una actividad superior a 80% a una concentración de 200 ppm.

Ejemplo B8: Actividad contra *Nilaparvata lugens* (saltón pardo del arroz) (larvicida, alimentación/contacto)

Se tratan plantas de semillero de arroz con las soluciones de test diluidas en una cámara de pulverización. Después del secado, se infestan las mismas con 20 crisálidas N₃ (2 réplicas). 6-12 días después del tratamiento se comprueban las muestras respecto a mortalidad, regulación del crecimiento, y efectos sobre la generación F1.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, los compuestos A1, A2, A4, A7, A8, A9, A13 y A14 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B9: Actividad translamina contra *Aphis craccivora* (pulgón del frijol de vaca)

Se infestan hojas de judía verde (*Phaseolus vulgaris*) con aproximadamente 20 individuos de edades mixtas en el lado inferior de la hoja utilizando cajas de clips. Un día después de la infestación, se trata el lado superior de las hojas con la solución de test por pincelación. 5 días más tarde, se comprueban las muestras respecto a mortalidad.

En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, los compuestos A4, A7, A8, A9, A13 y A14 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B10: Actividad contra *Aonidiella aurantii* (escamas rojas)

Tratamiento de tubérculos de patata por inmersión en la solución de test. Un día más tarde, los tubérculos se infestan con aproximadamente 50 orugas. 6-8 semanas después de la aplicación se comprueban las muestras respecto al número de orugas de la generación siguiente (comparado con las muestras sin tratar). En este test, los

compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, el compuesto A1 exhibe una actividad superior a 80% a una concentración de 200 ppm.

Ejemplo B11: Actividad contra *Aphis gossypii* (pulgón del algodón) (población mixta, sistémica/alimentación)

- 5 Raíces de plantas de semillero de guisante, infestadas con una población de pulgones de edades mixtas, se ponen (2 réplicas) directamente en la solución del test. 6 días más tarde, se comprueban las muestras en cuanto a mortalidad. En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, el compuesto A1 exhibe una actividad superior a 80% a una concentración de 25 ppm.

Ejemplo B12: Actividad contra *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotón) (población mixta, actividad de alimentación/contacto residual, evaluación del deterioro de la planta)

- 10 Pimenteras infestadas con una población mixta de *Myzus persicae* se tratan con soluciones de test diluidas de los compuestos en una cámara de pulverización. 6 días después del tratamiento, se comprueban las muestras respecto a mortalidad y respecto al deterioro de la planta (fitotoxicidad), realizándose evaluación visual utilizando una escala de clasificación 0-100% (100% = deterioro total de la planta; 0% = ausencia de deterioro de la planta). En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria contra *Myzus persicae* y compatibilidad aceptable con la planta.. Por ejemplo, los compuestos A4, A5, A7, A8 y A13 exhiben una actividad mayor o igual que 80% contra *Myzus persicae* y deterioro de las plantas de pimiento inferior o igual a 10% a una concentración de 200 ppm.
- 15

Ejemplo B13: Tratamiento insecticida de semillas

- 20 Se tratan semillas de remolacha azucarera con los compuestos de test a diversas tasas (mg i.a./semilla). Las semillas se siembran en tiestos llenos con tierra. Después de poner las semillas sobre la superficie de la tierra, se cubren las mismas adicionalmente con tierra. Antes de los bioensayos y durante los mismos, las plantas se dejan crecer en condiciones óptimas de invernadero. Después de 14 días, se infestan las plantas con el pulgón del fríjol de vaca (*Aphis craccivora*) poniendo una planta de semillero de fríjol infestada que contiene aproximadamente 150 pulgones de una población de etapas mixtas de desarrollo en cada planta. 7 días después de la infestación, se cuenta el número de pulgones por planta. Cada grupo de tratamiento se replica 10 veces. Cada réplica contiene una sola planta.
- 25

- En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria en la reducción de los pulgones expuestos a las plantas de remolacha azucarera cultivadas a partir de semillas tratadas. Por ejemplo, el compuesto A1 exhibe una eficacia superior a 80% en la reducción de los pulgones comparado con las plantas de control sin tratar a una tasa de 0,1 mg i.a./semilla.
- 30

Ejemplo B14: Actividad contra *Meloidogyne incognita* (test de bolsa, contacto)

- Se siembran semillas de pepino en cada bolsa que se trata al mismo tiempo con soluciones de test y soluciones de huevos de nematodo. 12 días después del tratamiento, se comprueban las muestras respecto a reducción de las agallas en la masa de las raíces. La eficacia se calculó por comparación de la formación de agallas en las muestras tratadas y sin tratar.
- 35

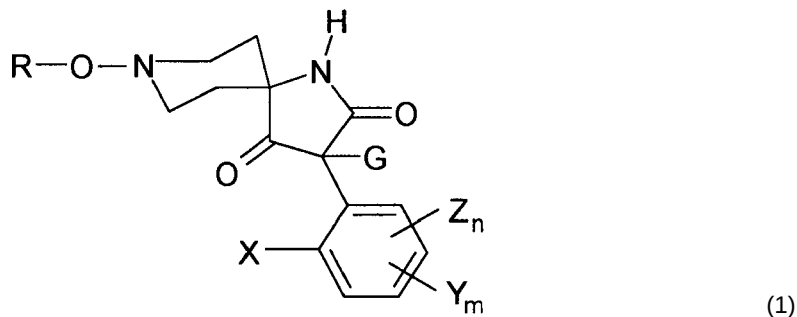
En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, los compuestos A1 y A2 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 400 ppm.

Ejemplo B15: Actividad contra *Aphis craccivora* (pulgón del fríjol de vaca) (población mixta, sistémica/alimentación)

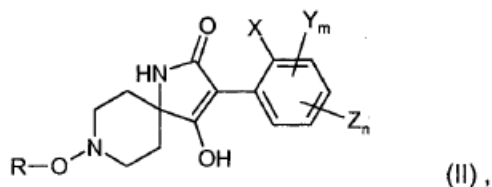
- 40 Raíces de plantas de semillero de guisante, infestadas con una población de pulgones de edades mixtas, se ponen (2 réplicas) directamente en la solución del test. 6 días más tarde, se comprueban las muestras respecto a mortalidad. En este test, los compuestos enumerados en la Tabla A anterior exhiben actividad satisfactoria. Por ejemplo, los compuestos A8, A9, A13 y A14 exhiben una actividad superior a 80% a una concentración de 25 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



- 5 en donde
 X, Y y Z, independientemente unos de otros, son C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno o ciano;
 m y n, independientemente uno de otro, son 0, 1, 2 ó 3, en donde m+n es 0, 1, 2 ó 3;
 G es halógeno o nitro; y
 10 R es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ cianoalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₃₋₆ alquinilo, bencilo, C₁₋₄ alcoxi (C₁₋₄)alquilo o C₁₋₄ alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄)alquilo; o una sal o un N-óxido de los mismos agroquímicamente aceptable.
2. Una composición pesticida que comprende una cantidad eficaz como pesticida de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.
- 15 3. Un método de combatir y controlar plagas que comprende aplicar a una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga una cantidad eficaz como pesticida de un compuesto de fórmula I o una composición pesticida de acuerdo con la reivindicación 2.
4. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G es halógeno nitro, que comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula II



- 20 en donde X, Y, Z, m, n y R tienen los significados asignados a los mismos en la reivindicación 1, con agentes de halogenación o nitración, en presencia de un disolvente y, opcionalmente, en presencia de una base y/o un iniciador de radicales libres.
5. Una composición pesticida de acuerdo con la reivindicación 2, que, además de comprender el compuesto de fórmula I, comprende adyuvantes de formulación.
- 25 6. Una composición pesticida de acuerdo con la reivindicación 2, que, además de comprender el compuesto de fórmula I, comprende al menos un insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida adicional.
7. Una composición pesticida de acuerdo con la reivindicación 2, que, además de comprender el compuesto de fórmula I, comprende al menos un fungicida, herbicida, agente fitoprotector o regulador del crecimiento de las plantas adicional.
- 30