

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 734**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09781037 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2331536**

54 Título: **Compuestos insecticidas**

30 Prioridad:

**22.08.2008 GB 0815437 04.09.2008 GB 0816133**

**14.01.2009 GB 0900561**

**22.01.2009 IN DE01272009 29.01.2009 GB**

**0901508 20.03.2009 GB 0904868 26.03.2009 GB**

**0905239 24.04.2009 GB 0907122 22.06.2009 GB**

**0910768 22.06.2009 GB 0910767 22.06.2009 GB**

**0910771 22.06.2009 GB 0910769**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.12.2013**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (50.0%)**

**Schwarzwaldallee 215**

**4058 Basel, CH y**

**SYNGENTA LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CASSAYRE, JÉRÔME YVES;**

**RENOLD, PETER;**

**PITTERNA, THOMAS;**

**BOBOSIK, VLADIMIR;**

**EL QACEMI, MYRIEM;**

**DALENCON, ANNE, JACQUELINE;**

**ZAMBACH, WERNER;**

**GODFREY, CHRISTOPHER RICHARD AYLES;**

**JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL y**

**PABBA, JAGADISH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 434 734 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos insecticidas

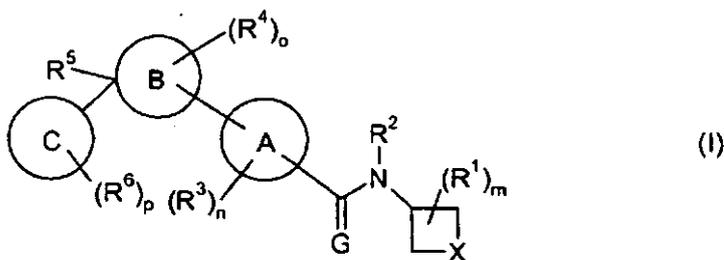
5 La presente invención se refiere a determinados derivados tetracíclicos con un anillo de cuatro miembros que contiene azufre conectado al átomo de nitrógeno del grupo amida, a procedimientos y a intermedios para preparar estos derivados, a composiciones insecticidas, acaricidas, nematocidas y moluscicidas que comprenden estos derivados, y a procedimientos que usan estos derivados para controlar plagas de insectos, ácaros, nematodos y moluscos.

10 En los documentos WO 2007/070606 y EP1932836 se describen isoxazolininas para controlar plagas.

15 Por ejemplo, en los documentos EP 1.731.512 y US 2007/066617 se describen determinados derivados tetracíclicos con un anillo de cuatro miembros de sólo carbonos conectado al átomo de nitrógeno del grupo amida que tienen propiedades insecticidas. Por ejemplo, en el documento PCT/EP2008/010701 se describen determinados derivados tetracíclicos con un anillo de cuatro miembros que contiene azufre conectado al átomo de nitrógeno del grupo amida que tienen propiedades insecticidas. Los compuestos del documento PCT/EP2008/010701 se han excluido de la presente invención.

20 Ahora se ha encontrado que tienen otros derivados tetracíclicos con un anillo de cuatro miembros que contiene azufre conectado al átomo de nitrógeno del grupo amida tienen propiedades insecticidas.

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



25 en la que

A es arilo o heteroarilo;

B es un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado;

30 C es arilo o heteroarilo;

G es oxígeno o azufre;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

35 p es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada  $R^1$  es independientemente alquilo de  $C_1-C_8$ ;

$R^2$  es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -carbonilo-, o alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-;

40 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alqueno de  $C_2-C_8$ , haloalqueno de  $C_2-C_8$ , alquino de  $C_2-C_8$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , o alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-;

cada  $R^4$  es independientemente halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o

si dos  $R^4$  están unidos al mismo átomo de carbono, los dos  $R^4$  forman juntos =O, =N-OR<sup>7</sup> o =CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

45  $R^5$  es haloalquilo de  $C_1-C_8$ ;

cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-;

X es S, SO,  $SO_2$ ,  $S(NR^{10})$  o  $SO(NR^{10})$ ;

5  $R^7$  es hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_4$ ;

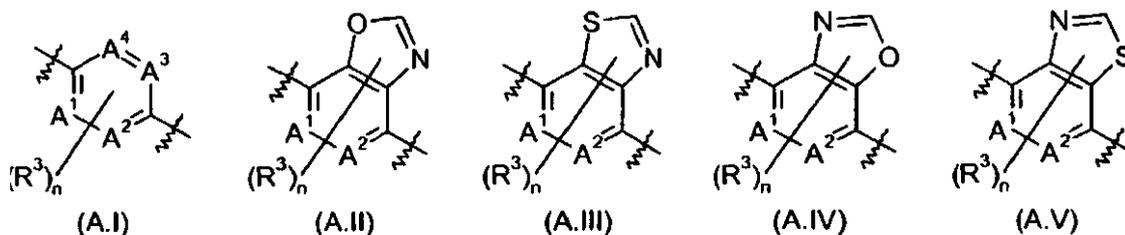
$R^8$  y  $R^9$  son, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo de  $C_1-C_4$ ;

10  $R^{10}$  es hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -carbonilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, haloalcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, aril-alquilenos de  $C_1-C_4$ - o aril-alquilenos de  $C_1-C_4$ - en el que el resto arilo está sustituido con uno o tres  $R^{11}$ , o heteroaril-alquilenos de  $C_1-C_4$ - o heteroaril-alquilenos de  $C_1-C_4$ - en el que el resto heteroarilo está sustituido con uno a tres  $R^{11}$ , arilo o arilo sustituido con uno a cinco  $R^{11}$ , o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cinco  $R^{11}$ ; y

cada  $R^{11}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$  o haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , o alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-;

o una sal o un *N*-óxido del mismo;

15 con la condición de que si A es un grupo de fórmula (A.I), (A.II), (A.III), (A.IV) o (A.V)



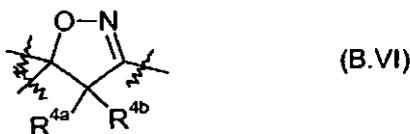
en las que

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son, independientemente entre sí, C-H o nitrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

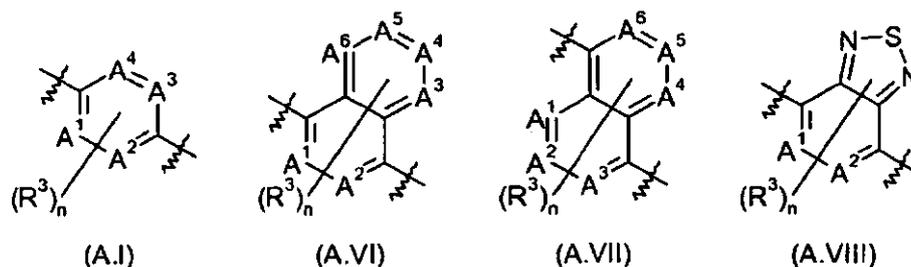
20 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alqueno de  $C_2-C_8$ , haloalqueno de  $C_2-C_8$ , alquino de  $C_2-C_8$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , o alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-;

B no sea un grupo de fórmula (B.VI)



25 en la que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son ambos hidrógeno;

en la que A es un grupo de fórmula (A.I), (A.VI), (A.VII) o (A.VIII)



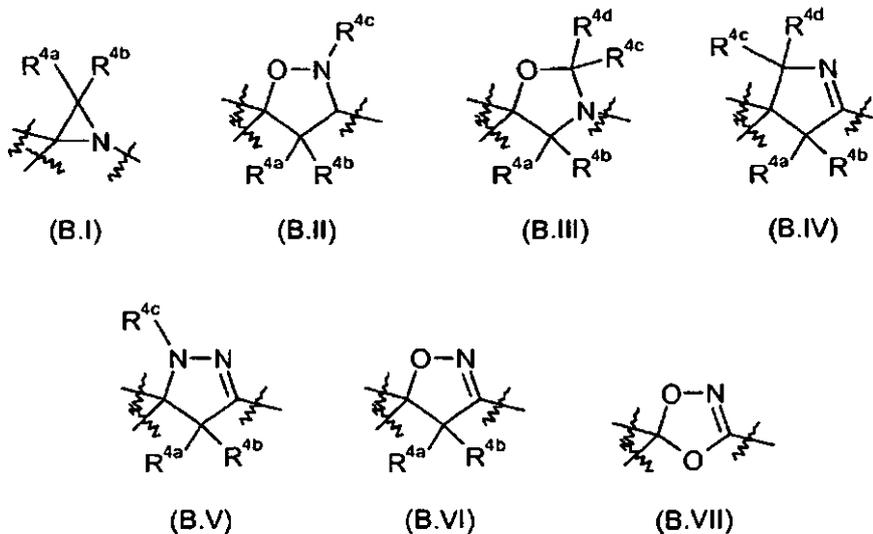
en las que

$A^1, A^2, A^3, A^4, A^5$  y  $A^6$  son, independientemente entre sí, C-H o nitrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

- 5 cada  $R^3$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alqueno de  $C_2-C_8$ , haloalqueno de  $C_2-C_8$ , alquino de  $C_2-C_8$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , o alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-;

en la que B es un grupo de fórmula (B.I), (B.II), (B.III), (B.IV), (B.V), (B.VI) o (B.VII)

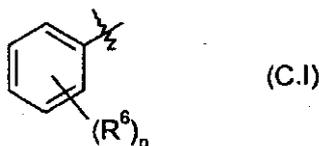


- 10 en las que

$R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}$  y  $R^{4d}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  y/o  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$ , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos =O,  $N=OR^7$  o  $=CR^8R^9$ ;

- 15 en la que C es un grupo de fórmula (C.I)



en la que

p es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

- 20 cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo- o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos, o formas tautoméricas. La presente invención cubre todos estos isómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos en todas las proporciones, así como las formas isotópicas, tales como compuestos deuterados.

- 25 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en forma de enantiómeros (o como pares de diaestereoisómeros) o como mezclas de éstos.

- 30 Los grupos alquilo (solos o como parte de un grupo mayor, tal como alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo) pueden estar en forma de una cadena lineal o ramificada, y son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, prop-2-ilo, butilo, but-2-ilo, 2-metil-prop-1-ilo o 2-metil-prop-2-ilo. Los grupos alquilo son, excepto

que se indique lo contrario, preferiblemente grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lo más preferido de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5 Los grupos alquileo pueden estar en forma de una cadena lineal o ramificada, y son, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. Los grupos alquileo son, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente grupos alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, lo más preferido C<sub>1</sub>.

10 Los grupos alqueno pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y pueden estar, cuando sea adecuado, en configuración (E) o (Z). Algunos ejemplos son vinilo y alilo. Los grupos alqueno son, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente grupos alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, lo más preferido C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

15 Los grupos alquino pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas. Algunos ejemplos son etinilo y propargilo. Los grupos alquino son, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente grupos alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, lo más preferido C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Los grupos haloalquilo (solos o como parte de un grupo mayor, tal como haloalcoxi, haloalquilitio, haloalquilsulfinilo o haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo o haloalcoxycarbonilo) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

25 Los grupos haloalqueno son grupos alqueno que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo, 2,2-difluorovinilo o 1,2-dicloro-2-fluorovinilo.

Los grupos haloalquino son grupos alquino que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo, 1-cloro-prop-2-ino.

30 Los grupos cicloalquilo o anillos carbocíclicos pueden estar en forma mono- o bicíclica, y son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo. Los grupos cicloalquilo son, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

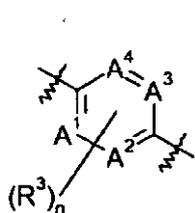
35 Los grupos arilo son sistemas de anillos aromáticos que pueden estar en forma mon-, bi- o tricíclica. Los ejemplos de dichos anillos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, indenilo o fenantrenilo. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, siendo el más preferido fenilo. Cuando se dice que un resto arilo está sustituido, el resto arilo está, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, lo más preferido con uno a tres sustituyentes.

40 Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo y que consisten en un anillo individual, o en dos o más anillos condensados. Preferiblemente, los anillos individuales contendrán hasta tres heteroátomos, y los sistemas bicíclicos hasta cuatro heteroátomos, que se elegirán preferiblemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen quinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo y benzotiazolilo. Se prefieren los grupos heteroarilo monocíclicos, siendo el más preferido piridilo. Cuando se dice que un resto heteroarilo está sustituido, el resto heteroarilo está, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, lo más preferido con uno a tres sustituyentes.

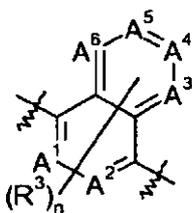
50 Los grupos heterociclilo o anillos heterocíclicos se definen para que incluyan grupos heteroarilo y, además, sus análogos insaturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, [1,3]dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, [1,4]dioxanilo y morfolinilo, o sus versiones oxidadas, tales como 1-oxo-tietanilo y 1,1-dioxotietanilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen 2,3-dihidrobencofuranilo, benzo[1,3]dioxolanilo y 2,3-dihidrobencof[1,4]dioxinilo. Cuando se dice que un resto heterociclilo está sustituido, el resto heterociclilo está, excepto que se indique lo contrario, preferiblemente sustituido con uno a cuatro sustituyentes, lo más preferido con uno a tres sustituyentes.

60 Los valores preferidos de A, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, B, C, G, m, n, o, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son, en cualquier combinación, como se establecen a continuación.

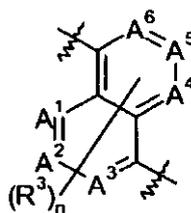
A es un grupo de fórmula (A.I), (A.VI), (A.VII) o (A.VIII)



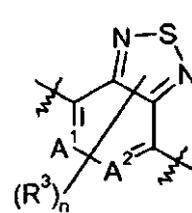
(A.I)



(A.VI)



(A.VII)



(A.VIII)

en las que

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> son, independientemente entre sí, C-H o nitrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

- 5 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo.

Preferiblemente, no más de dos A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> son nitrógeno.

Preferiblemente, A<sup>1</sup> es C-H.

- 10 Preferiblemente, A<sup>2</sup> es C-H.

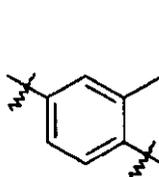
Preferiblemente, A<sup>3</sup> es C-H.

Preferiblemente, A<sup>4</sup> es C-H.

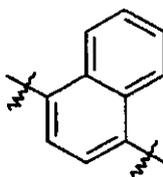
Preferiblemente, A<sup>5</sup> es C-H.

Preferiblemente, A<sup>6</sup> es C-H.

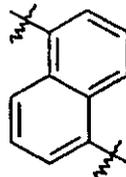
- 15 Más preferiblemente, A es un grupo de fórmula (A.Ia), (A.VIa), (A.VIIa) o (A.VIIIa)



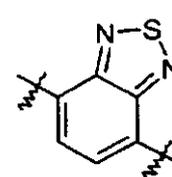
(A.Ia)



(A.VIa)

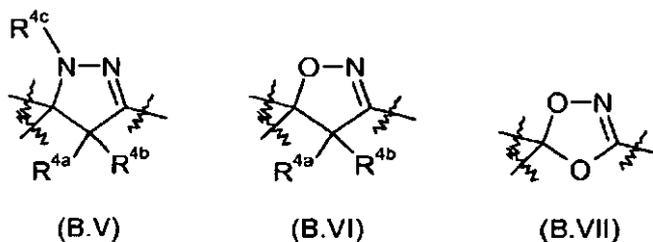
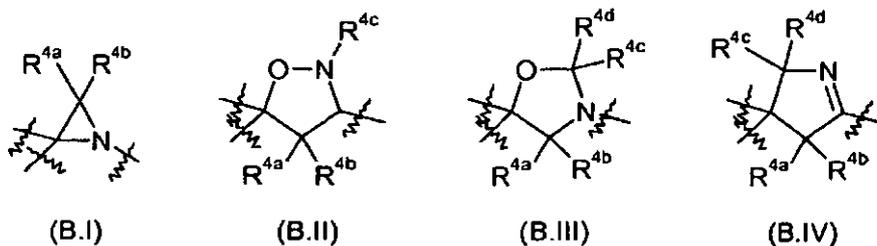


(A.VIIa)



(A.VIIIa)

B es un grupo de fórmula (B.I), (B.II), (B.III), (B.IV), (B.V), (B.VI) o (B.VII)

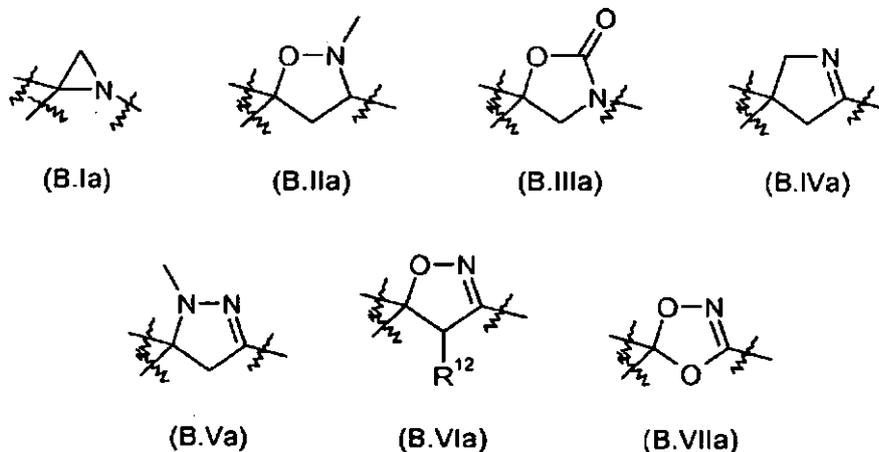


en las que

5  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o

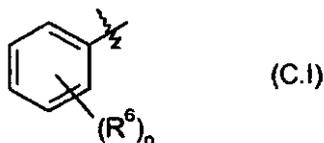
$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  y/o  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$ , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos  $=O$ ,  $N=OR^7$  o  $=CR^8R^9$ .

Más preferiblemente, B es un grupo de fórmula (B.Ia), (B.IIa), (B.IIIa), (B.IVa), (B.Va), (B.VIa) o (B.VIIa)



en las que  $R^{12}$  es halógeno.

10 C es un grupo de fórmula (C.I)

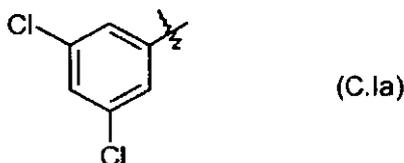


en la que

p es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

15 cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo- o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo.

Más preferiblemente, C es un grupo de fórmula (C.Ia)



Preferiblemente, G es oxígeno.

Preferiblemente, m es 0, 1, 2, 3 ó 4.

5 Preferiblemente, n es 0, 1 ó 2.

Preferiblemente, o es 0, 1 ó 2.

Preferiblemente, p es 1, 2 ó 3.

Preferiblemente, cada R<sup>1</sup> es independientemente metilo.

10 Preferiblemente, R<sup>2</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo- o metoxicarbonilo-, más preferiblemente, hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferible hidrógeno.

Preferiblemente, cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-, más preferiblemente, cada R<sup>3</sup> es independientemente metilo.

Preferiblemente, cada R<sup>4</sup> es independientemente halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo- o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, o si dos R<sup>4</sup> están unidos al mismo átomo de carbono, los dos R<sup>4</sup> forman juntos =O o =CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>.

15 Preferiblemente, R<sup>5</sup> es clorodifluorometilo o trifluorometilo, lo más preferible trifluorometilo.

Preferiblemente, cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo- o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-.

Preferiblemente, X es S, SO o SO<sub>2</sub>.

Preferiblemente, R<sup>7</sup> es hidrógeno.

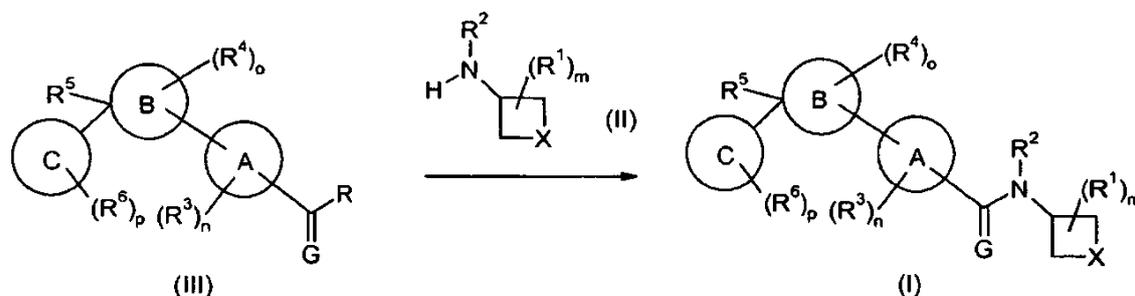
20 Preferiblemente, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R<sup>10</sup> es hidrógeno o ciano, más preferiblemente, hidrógeno.

Preferiblemente, cada R<sup>11</sup> es independientemente fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

25 Los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, por ejemplo como se muestra en el Esquema 1.

**Esquema 1**



30 1) Un compuesto de fórmula (I) en la que G es oxígeno puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), en la que A, B, C, n, o, p, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula (1), G es oxígeno y R es OH, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o Br, Cl o F, con una amina de fórmula (II) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son como se definen para un compuesto de fórmula (I). Cuando R es OH, dichas reacciones se llevan a cabo

habitualmente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida ("EDC") o cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Cuando R es Br, Cl o F, dichas reacciones se llevan a cabo habitualmente en presencia de una base, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Alternativamente, cuando R es Cl, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico que comprende un disolvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo, y un disolvente acuoso, preferiblemente una disolución de hidrogenocarbonato sódico. Cuando R es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, a veces es posible convertir directamente el éster en la amida calentando conjuntamente el éster y la amina en un proceso térmico. Las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig). Los catalizadores nucleófilos adecuados incluyen hidroxibenzotriazol ("HOBt"). Los disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y tolueno. Cuando R es OH, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de -20°C a +200°C, más preferiblemente de 50°C a 150°C, en particular a 100°C. Cuando R es Br, Cl o F, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de -20°C a +50°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C, en particular a temperatura ambiente. Las aminas de fórmula (II) se conocen de la bibliografía (por ejemplo, a partir del documento WO 2007/080131) o pueden prepararse usando métodos conocidos por el experto en la técnica.

2) Los compuestos de fórmula (I), en la que G es azufre, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III), en la que A, B, C, n, o, p, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula (I), G es oxígeno y R es OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o Cl, F o Br, con un reactivo de tio-transferencia, tal como reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo, antes de la reacción con la amina de fórmula (II), como se describe en 1).

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para controlar infestaciones de plagas de insectos tales como plagas de Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera e Isoptera, y también plagas de otros invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. Los insectos, ácaros, nematodos y moluscos se denominarán conjuntamente en lo sucesivo plagas. Las plagas que pueden controlarse mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas relacionadas con la agricultura (término que incluye el crecimiento de cultivos de productos alimenticios y de fibra), horticultura y cría de animales, animales de compañía, silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutas, grano y madera); aquellas plagas relacionadas con daños a estructuras hechas por el hombre y a la transmisión de enfermedades en seres humanos y en animales; y también plagas molestas (tales como moscas).

Los ejemplos de especies de plagas que pueden controlarse con los compuestos de fórmula (I) incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (cápsidas), *Dysdercus* spp. (cápsidas), *Nilaparvata lugens* (saltapuntas), *Nephotettix incticeps* (saltahojas), *Nezara* spp. (chinchas), *Euschistus* spp. (chinchas), *Leptocoris* spp. (chinchas), *Frankliniella occidentalis* (trips), *Thrips* spp. (trips), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Anthonomus grandis* (picudo del algodón), *Aonidiella* spp. (insectos de escamas), *Trialeurodes* spp. (mosca blanca), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (taladrador del maíz europeo), *Spodoptera littoralis* (gusano foliar del algodón), *Heliothis virescens* (gusano cogollero del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano de las cápsulas del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano de las cápsulas del algodón), *Sylepta derogata* (enrollador foliar del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla de dorso de diamante), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (barrenador del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusano de las raíces), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Tetranychus urticae* (ácaro bimaclado), *Tetranychus cinnabarinus* (ácaro color carmín), *Phyllocoptura oleivora* (ácaro del tostado en cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Brevipalpus* spp. (ácaro plano), *Boophilus microplus* (garrapata del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), *Liriomyza* spp. (minador de hojas), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquito), *Culex* spp. (mosquito), *Lucilia* spp. (mosca del soplo), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periparrilla americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de las Mastotermitidae (por ejemplo, *Mastotermes* spp.), las Kalotermitidae (por ejemplo *Neotermes* 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 de fuego), *Monomorium pharaonis* (hormiga de los faraones), *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojo mordedor y chupador), *Meloidogyne* spp. (nematodo de los nudos de las raíces), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nematodo quístico), *Pratylenchus* spp. (nematodo de la lesión), *Rhodopholus* spp. (nematodo barrenador de la banana), *Tylenchulus* spp. (nematodo de los cítricos), *Haemonchus contortus* (gusano alambre), *Caenorhabditis elegans* (nematodo del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematodo gastrointestinal) y *Deroceas reticulatum* (babosa).

La invención proporciona, por lo tanto, un método para controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende aplicar una cantidad eficaz, desde el punto de vista insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida, de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una plaga, a un lugar donde exista una plaga, preferentemente una planta, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga. Los compuestos de fórmula (I) se utilizan preferentemente contra insectos o ácaros.

El término "planta", como se utiliza en la presente memoria, incluye plántulas, arbustos y árboles.

- 5 Debe entenderse que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas (por ejemplo, inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO y HPPD) mediante métodos convencionales de reproducción o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, mediante métodos de reproducción convencionales es la colza (canola) de verano Clearfield®. Algunos ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, por ejemplo, variedades de maíz resistentes a glifosato y a glufosinato, disponibles en el mercado con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.
- 10 También debe entenderse que los cultivos son aquellos que se han vuelto resistentes a insectos dañinos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo maíz Bt (resistente al taladrador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo de las cápsulas del algodón) y también patata Bt (resistente al escarabajo de Colorado). Ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®.
- 15 Las plantas de cultivo o su material de semilla pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de insectos (sucesos transgénicos "apilados"). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína insecticida Cry3, mientras que al mismo tiempo son tolerantes al glifosato.
- 20 También debe entenderse que los cultivos son aquellos que se obtienen mediante métodos de reproducción convencionales o ingeniería genética, y contienen los denominados rasgos de producción (por ejemplo, estabilidad de almacenamiento mejorada, mayor valor nutricional y sabor mejorado).
- 25 Para aplicar un compuesto de fórmula (I) como un insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida a una plaga, a un lugar donde existe una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, normalmente un compuesto de fórmula (I) se formula en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o portador inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (SFA). Los SFA son sustancias químicas que pueden modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y, con ello, conduciendo a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsión y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, del 0,0001 a 95%, más preferentemente 1 a 85%, por ejemplo, 5 a 60% de un compuesto de fórmula (I). La composición se usa generalmente para el control de plagas, de manera que un compuesto de fórmula (I) se aplica a una tasa de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferentemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferentemente de 1 g a 1 kg por hectárea.
- 30 Cuando se utiliza en una preparación para semillas, un compuesto de fórmula (I) se usa a una tasa de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo, 0,001 g o 0,05 g), preferentemente 0,005 g a 10 g, más preferentemente 0,005 g a 4 g por kilogramo de semilla.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad eficaz, desde el punto de vista insecticida, acaricida, nematocida y molusquicida, de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente adecuado para la misma. La composición es preferentemente una composición insecticida o acaricida.
- 40 Las composiciones pueden seleccionarse de entre varios tipos de formulación, incluidos 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 ultrabajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC), aerosoles, formulaciones nebulizantes/humeantes, suspensiones en cápsula (CS) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado dependerá en cualquier caso del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).
- 45 Los polvos espolvoreables (DP) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, diatomita, tiza, tierra de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y de magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla para formar un polvo fino.
- 50 Los polvos solubles (SP) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tal como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. La mezcla se muele a continuación hasta un polvo fino. También pueden granularse composiciones similares para formar gránulos solubles en agua (SG).
- 55
- 60
- 65

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

Los gránulos (GR) pueden formarse granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o portadores sólidos en polvo, o a partir de gránulos en bruto preformados, absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de fuller, diatomita, tierra de diatomeas o mazorcas de maíz molidas), o adsorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando si fuera necesario. Agentes que se utilizan normalmente para ayudar a realizar la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). En los gránulos también pueden incluirse uno o más de otros aditivos (por ejemplo, un agente emulsionante, un agente humectante o un agente dispersante).

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

Los concentrados emulsionables (EC) o emulsiones de aceite en agua (EW) pueden prepararse disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contiene opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Disolventes orgánicos adecuados para uso en EC incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca 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 (tal como dimetilamida de ácidos grasos de C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto EC puede emulsionar espontáneamente tras la adición a agua para producir una emulsión con una estabilidad suficiente para permitir su pulverización a través de un equipo apropiado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula (I) ya sea como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, típicamente por debajo de 70°C) o en disolución (disolviéndolo en un disolvente apropiado) y emulsionando después el líquido o la disolución resultante en agua que contiene uno o más SFA, a alta cizallamiento, para producir una emulsión. Disolventes adecuados para uso en las EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que tienen una baja solubilidad en agua.

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

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 SC pueden prepararse moliendo con bolas o con perlas el compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. En la composición pueden incluirse uno o más agentes humectantes, y puede incluirse un agente de suspensión para reducir la velocidad a la que sedimentan las partículas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) puede molerse en seco y añadirse a agua que contiene los agentes descritos anteriormente en el presente documento, para producir el producto final deseado.

Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula (I) también puede disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible con agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en bombas 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 generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.

Las suspensiones en cápsula (CS) pueden prepararse de una manera similar a la preparación de formulaciones EW, pero con una etapa de polimerización adicional, de forma que se obtiene una dispersión acuosa de gotitas de aceite,

en la que cada gotita de aceite está encapsulada mediante una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un portador o diluyente para el mismo. La cubierta polimérica puede producirse mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar la liberación controlada del compuesto de fórmula (I), y pueden usarse para el tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

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

Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse para su uso como un tratamiento para semillas, por ejemplo como una composición en polvo que incluye un polvo para el tratamiento de semillas en seco (DS), un polvo soluble en agua (SS) o un polvo dispersable en agua (WS) para el tratamiento de la suspensión, o como una composición líquida, incluido un concentrado fluido (FS), una disolución (LS) o una suspensión en cápsula (CS). Las preparaciones de composiciones de DS, SS, WS, FS y LS son muy similares, respectivamente, a las de composiciones de DP, SP, WP, SC y DC descritas anteriormente. Las composiciones para el tratamiento de semillas pueden incluir un agente para ayudar a la adherencia de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).

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

Los SFA adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.

Los SFA aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato sódico), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilbencensulfonato sódico, dodecilbencenosulfonato cálcico, naftalenosulfonato de butilo, y mezclas de diisopropil- y triisopropilnaftalensulfonato sódico), sulfatos de éter, éter sulfatos de alcoholes (por ejemplo, lauret-3-sulfato sódico), éter carboxilatos (por ejemplo, lauret-3-carboxilato sódico), ésteres de fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por ejemplo la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, parafina- u olefinsulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

Los SFA adecuados de tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

Los SFA adecuados de tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes grasos (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 parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de ácido graso de polietilenglicol); óxidos de amina (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas hichables (tales como bentonita o atapulgita).

Un compuesto de fórmula (I) puede aplicarse mediante cualquiera de los medios conocidos para aplicar compuestos plaguicidas. Por ejemplo, puede aplicarse directamente, de manera formulada o no formulada, a las plagas o a un lugar donde exista una plaga (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en desarrollo susceptible a la infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluido el follaje, tallos, ramas o raíces, a la semilla antes de plantarse o a otros medios en los que están creciendo las plantas o estas van a plantarse (tal como el suelo que rodea las raíces, el suelo en general, agua de arrozales o sistemas de cultivo hidropónico), o se puede rociar, espolvorear, aplicar mediante inmersión, aplicar como una formulación de crema o en pasta, aplicar como un vapor o aplicar mediante la distribución o la incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa soluble en agua) en el suelo o en un entorno acuoso.

Un compuesto de fórmula (I) también puede inyectarse en las plantas, o puede pulverizarse sobre la vegetación utilizando técnicas de pulverización electrodinámica u otros procedimientos de bajo volumen, o puede aplicarse mediante sistemas de riego terrestres o aéreos.

Las composiciones para su uso en forma de preparaciones acuosas (disoluciones o dispersiones acuosas) se suministran generalmente en forma de un concentrado que contiene una elevada proporción del principio activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de su uso. Estos concentrados, que pueden incluir los DC, SC, EC, EW, ME, SG, SP, WP, WG y CS, son frecuentemente necesarios para soportar el almacenamiento durante períodos prolongados y, después de dicho almacenamiento, poder añadirse al agua para formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un tiempo suficiente para permitir que sean aplicadas mediante un equipo de pulverización convencional. Dichas preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, 0,0001 a 10% en peso), dependiendo del fin para el que vayan a ser utilizadas.

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

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

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

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de la composición, o puede combinarse con uno más principios activos adicionales tales como un plaguicida, fungicida, agente sinérgico, herbicida o regulador del crecimiento de las plantas cuando sea apropiado. Un principio activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro de actividad más amplio o una persistencia aumentada en un lugar; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, aumentando la velocidad del efecto o superando la repelencia) del compuesto de fórmula (I); o ayudar a superar o prevenir el desarrollo de resistencia a componentes individuales. El principio activo adicional particular dependerá de la utilidad pretendida de la composición. Los ejemplos de plaguicidas adecuados incluyen los siguientes:

- a) Piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para los peces (por ejemplo, etofenprox), piretrina natural, tetrametrina, S-bioaletrina, fenflutrina, praletrina o carboxilato de 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenmetil) ciclopropano;
- b) Organofosfatos, tales como profenofos, sulprofos, acefato, metil paratión, azinfos-metilo, demeton-s-metilo, heptenofos, tiometón, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxima, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, fenitrotiona, fostiazato o diacinona;
- c) Carbamatos (incluyendo carbamatos de arilo), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofenicarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
- d) Benzoilureas, tales como diflubenzurona, triflumurona, hexaflumurona, flufenoxurona o clorofluazurona;
- e) Compuestos orgánicos de estaño, tales como cihexatina, óxido de fenbutatina o azociclotina;
- f) Pirazoles, tales como tebufenpirad y fenpiroximato;
- g) Macrólidos, tales como avermectinas o milbemicinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, espinosad o azadiractina;
- h) Hormonas o feromonas;
- i) Compuestos organoclorados, tales como endosulfano (en particular, alfa-endosulfano, hexacloruro de benceno, DDT, clordano o dieldrina);
- j) Amidinas, tales como clordimeform o amitraz;
- k) Agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- l) Compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, nitenpiram, dinotefurano, tiametoxam, clotianidina, nitiacina o flonicamid;
- m) Diacilhidracinas, tales como tebufenocida, cromafenocida o metoxifenocida;
- n) Éteres de difenilo, tales como diofenolano o piriproxifeno;
- o) Indoxacarb;
- p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina.
- r) Espirotetramat, espirodiclofeno o espiromesifeno;
- s) Diamidas, tales como flubendiamida, clorantraniliprol o ciantraniliprol;
- t) Sulfoxaflor; o
- u) Metaflumizona.

Además de las principales clases químicas de plaguicidas enumeradas anteriormente, en la composición se pueden emplear otros plaguicidas que tienen dianas particulares, si es apropiado para la utilidad pretendida de la composición. Por ejemplo, se pueden emplear insecticidas selectivos para cultivos particulares, por ejemplo insecticidas específicos para barrenadores de tallos (tales como cartap) o insecticidas específicos para insectos

saltadores (tales como buprofecina) para uso en arroz. Como alternativa, en las composiciones también pueden incluirse insecticidas o acaricidas específicos para especies/etapas particulares de insectos (por ejemplo acaricidas ovo-larvicidas, tales como clofentecina, flubencimina, hexitiazox o tetradifon; acaricidas motilicidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato, o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnona, ciromacina, metopreno, clorfluzazurona o diflubenzurona).

Ejemplos de compuestos fungicidas que pueden incluirse en la composición de la invención son (E)-N-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-iminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-N,N-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[N-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-N,N-dimetil-5-p-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamida), 3,5-dicloro-N-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), N-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililitiofen-3-carboxamida (MON65500), N-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC382042), N-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropano carboxamida, acibenzolar (CGA245704), alanicarb, aldimorf, anilacina, azaconazol, azoxiestrobina, benalaxilo, benomilo, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, bromuconazol, bupirimato, captafol, captano, carbendacima, hidrocloreuro de carbendacima, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonilo, clorozolinato, compuestos que contienen cobre, tales como oxicloreuro de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, mezcla de talato de cobre y Burdeos, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, debacarb, disulfuro de 1,1'-dióxido de di-2-piridilo, diclofluánida, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiosulfato de O,O-di-iso-propil-S-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditianona, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, (Z)-N-bencil-N-([metil(metil-tioetilidenaminooxicarbonil)amino]-tio)- $\beta$ -alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fenciclonil, fenpropidin, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanilo, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxisoxazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), butilcarbamato de isopropanilo, isoprotilano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mfenoxam, mepanipirim, mepronil, metalaxilo, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominoestrobina, miclobutanilo, neoasocina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-*isopropilo*, nuarimol, ofurace, compuestos orgánicos de mercurio, oxadixilo, oxasulfurona, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazato, penconazol, penicurón, óxido de fenacina, fosetil-A1, ácidos fosforosos, ftalida, picoxiestrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, pirazofos, pirifenox, pirimetanilo, piroquilona, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintoceno, sipconazol (F-155), pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomocina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio) benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolcofos-metilo, tolifluánida, triadimefon, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxiestrobina (CGA279202), triflorina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, zineb y ziram.

Los compuestos de fórmula (I) pueden mezclarse con tierra, turba u otros medios enraizadores para la protección de las plantas frente a enfermedades fúngicas transmitidas por las semillas, el suelo o las hojas.

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

Herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas adecuados para su inclusión en las composiciones dependerán del objetivo pretendido y del efecto requerido.

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

Algunas mezclas pueden comprender principios activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de forma que 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, cuando un principio activo es un sólido insoluble en agua y el otro un líquido insoluble en agua, puede ser posible, no obstante, dispersar cada uno de los principios activos en la misma fase acuosa continua dispersando el principio activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de un SC), pero dispersando el principio activo líquido en forma de una emulsión (usando una preparación análoga a la de una EW). La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

Los siguientes Ejemplos ilustran, pero no limitan, la invención.

#### Ejemplos de preparación

A lo largo de toda esta sección se usaron las siguientes abreviaturas: s = singlete; bs = singlete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; t = triplete, tt = triple triplete, c = cuadruplete, sept = septuplete; m = multiplete; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; P.f. = punto de fusión; RT = tiempo de retención; [M+H]<sup>+</sup> = masa

## ES 2 434 734 T3

molecular del catión molecular;  $[M-H]^-$  = masa molecular del anión molecular.

Se usaron los siguientes métodos de LC-MS para caracterizar los compuestos:

### 5 Método A

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, caudal del gas del cono (l/h) 50, caudal del gas de desolvatación (l/h) 400, intervalo de masas: 150 a 1000 Da.			
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos.			
	Columna: Phenomenex Gemini C 18, longitud (mm) 30, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas ( $\mu\text{m}$ ) 3, temperatura (°C) 60, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo / metanol (4:1).			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,0	95	5,0	1,7
	2,0	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	95	5,0	1,7

### Método B

MS	Espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 30,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 320, caudal del gas del cono (l/h) 50, caudal del gas de desolvatación (l/h) 400, intervalo de masas: 150 a 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos.			
	Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas ( $\mu\text{m}$ ) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	5,0	0,0	100	1,7
	5,6	0,0	100	1,7
	6,0	80	20	1,7

### 10 Método C

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 200, caudal del gas del cono (l/h) 200, caudal del gas de desolvatación (l/h) 250, intervalo de masas: 150 a 800 Da.			
LC	HPLC Serie 1100er de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas ( $\mu\text{m}$ ) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			

## ES 2 434 734 T3

Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
0,0	90	10	1,7
5,5	0,0	100	1,7
5,8	0,0	100	1,7
5,9	90	10	1,7

### Método D

MS	Espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3.00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 320, caudal del gas del cono (l/h) 50, caudal del gas de desolvatación (l/h) 400, intervalo de masas: 150 a 800 Da.			
LC	Alliance 2795 LC HPLC de Waters: bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos.  Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1 % v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1 % v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

### Método E

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 3.00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 200, caudal del gas del cono (l/h) 200, caudal del gas de desolvatación (l/h) 250, intervalo de masas: 150 a 800 Da.			
LC	HPLC Serie 1100er de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos. Columna: Waters Atlantis dc18, longitud (mm) 20, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas (µm) 3, temperatura (°C) 40, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,1% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,1% v/v ácido fórmico en acetonitrilo.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,0	80	20	1,7
	2,5	0,0	100	1,7
	2,8	0,0	100	1,7
	2,9	80	20	1,7

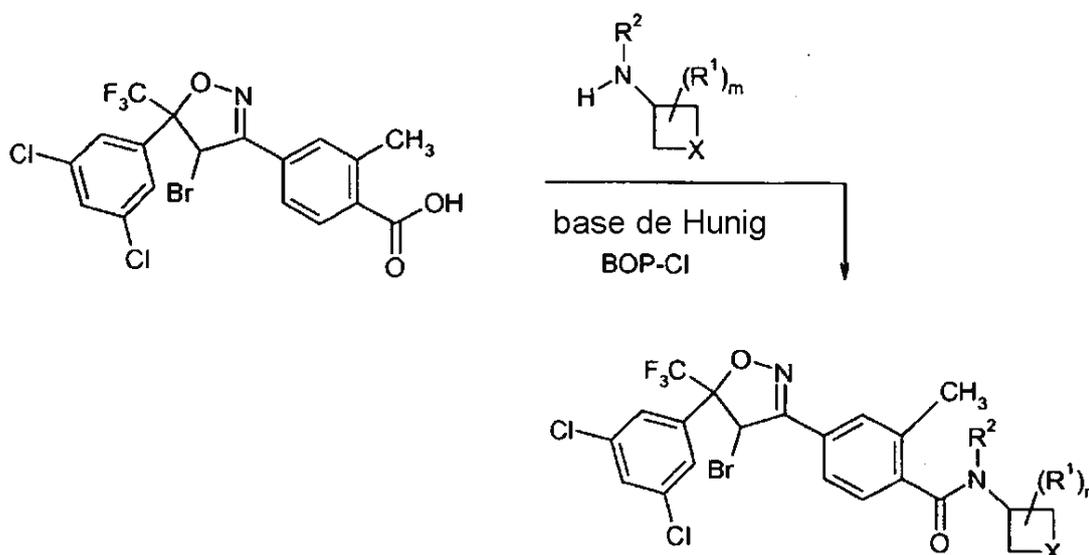
5

### Método F

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejetropulverización, polaridad: ionización negativa, capilar (kV) 3,00, cono (V) 45.00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, caudal del gas del cono (l/h) 50, caudal del gas de desolvatación (l/h) 400, intervalo de masas: 150 a 1000 Da.		
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimento de la columna		

calentada y detector de conjunto de diodos.			
Columna: Phenomenex Gemini C18, longitud (mm) 30, diámetro interno (mm) 3, tamaño de partículas ( $\mu\text{m}$ ) 3, temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) 60, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = 0,05% v/v ácido fórmico en agua y B = 0,04% v/v ácido fórmico en acetonitrilo / metanol (4:1).			
Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
0,0	95	5,0	1,7
2,0	0,0	100	1,7
2,8	0,0	100	1,7
2,9	95	5,0	1,7
3,1	95	5	1,7

**Ejemplo 1.1: Método A para preparar los compuestos de la invención a partir de un ácido carboxílico**



5 A una disolución del ácido carboxílico apropiado (30  $\mu\text{moles}$ ), por ejemplo ácido 4-[4-bromo-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 1.7) para el Compuesto n° A5 de la Tabla A, en dimetilacetamida (0,4 ml), se añadió una disolución de la amina apropiada (30  $\mu\text{moles}$ ), por ejemplo 3-metil-tietan-3-ilamina (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2007/080131) para el Compuesto n° A5 de la Tabla A, en dimetilacetamida (0,145 ml), seguido de diisopropiletilamina (Base de Hunig) (0,02 ml, 100  $\mu\text{moles}$ ) y una disolución de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinilo)fosfónico ("BOP-Cl") (15,3 mg) en dimetilacetamida (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetonitrilo (0,6 ml), y se usó una muestra para el análisis de LC-MS. La mezcla restante se diluyó posteriormente con acetonitrilo/dimetilformamida (4:1) (0,8 ml) y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto deseado.

Este método se usó para obtener:

15 Compuestos n°s A1, A2, A15 y A16 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2007/079162),

Compuestos n°s A3 y A4 de la Tabla A a partir de ácido 4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-2-trifluorometil-aziridin-1-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 2.2),

Compuestos n°s A5-A8 de la Tabla A a partir de ácido 4-[4-bromo-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2009/005015),

20 Compuestos n°s A9-A11 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-oxo-5-trifluorometil-oxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2007/123853),

Compuestos n°s A12-A14 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-1-metil-5-trifluorometil-4,5-dihidro-

1H-pirazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento JP 2008/133273),

Compuestos n<sup>os</sup> A18-A21 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 4.5),

5 Compuestos n<sup>os</sup> A22-A25 de la Tabla A a partir de ácido 7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico (Ejemplo 5.8),

Compuestos n<sup>os</sup> A26-A29 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzooxazol-7-carboxílico (Ejemplo 6.11),

10 Compuestos n<sup>os</sup> A32-A35 de la Tabla A a partir de ácido 4-[4-cloro-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación de éster metílico correspondiente descrito, por ejemplo, en el documento WO 2009/005015),

Compuestos n<sup>os</sup> A36-A38 de la Tabla A a partir de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (Ejemplo 9.6),

15 los Compuestos n<sup>os</sup> A42-A45 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 4-[4-bromo-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (preparación de compuestos similares descritos, por ejemplo, en el documento WO 2009/005015),

los Compuestos n<sup>os</sup> A46-A49 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 10.6),

los Compuestos n<sup>os</sup> A51-A54 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 12.2),

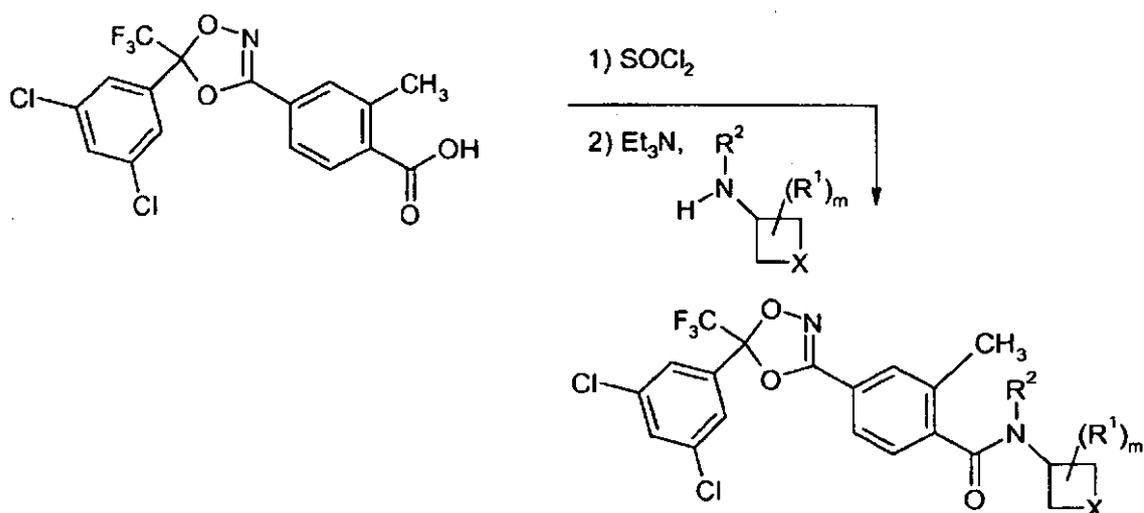
20 los Compuestos n<sup>os</sup> A55-A58 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 13.3), y

los Compuestos n<sup>os</sup> A59-A62 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 14.2).

25 Los Compuestos n<sup>os</sup> A63, A68, A69 y A70 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 5'-(3,5-dicloro-fenil)-5'-trifluorometil-4',5'-dihidro[3,3']bisisoxazolil-5-carboxílico (Ejemplo 15.5).

Los Compuestos n<sup>os</sup> A64-A67 de la Tabla A se obtuvieron a partir de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Ejemplo 16.2)

### Ejemplo 1.2: Método B para preparar los compuestos de la invención a partir de un ácido carboxílico



30 A una disolución del ácido carboxílico apropiado, por ejemplo ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol-3-il]-2-metil-benzoico (105 mg) (Ejemplo 3.2), en diclorometano (3 ml), se añadió cloruro de oxalilo (0,025 ml). Tras la adición de N,N-dimetilformamida ("DMF") (2 gotas), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el cloruro de ácido como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Se añadieron a una disolución del residuo de cloruro de ácido en diclorometano (2 ml) trietilamina (0,175 ml) y la amina apropiada, por ejemplo 3-metil-tietan-3-ilamina (117 mg) (preparación como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007/080131). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (1M) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar Compuesto nº A17 de la Tabla A (8 mg) como un sólido incoloro. P.f. 180-181°C.

Este método se usó para obtener:

Compuesto nº A17 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 3.2),

Compuesto nº A30 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-etiliden-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 7.2),

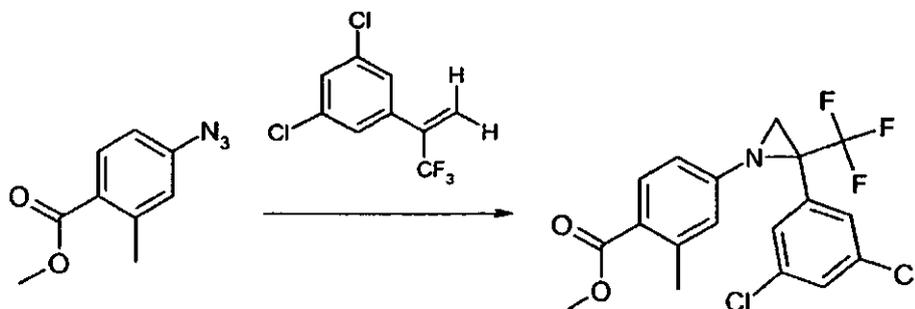
Compuesto nº A31 de la Tabla A a partir de ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (Ejemplo 8.2),

Compuesto nº A39 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-metil-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2009/005015),

Compuesto nº A40 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-metiltio-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2009/005015),

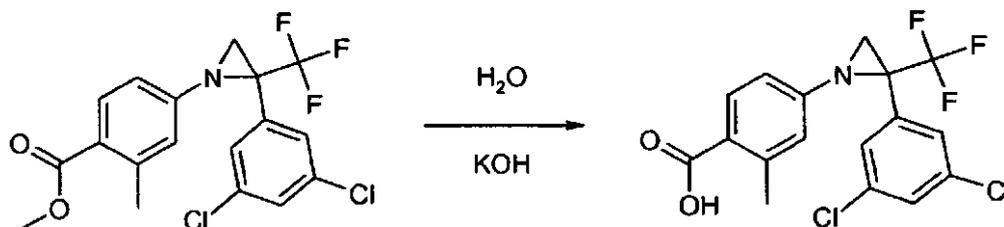
Compuesto nº A41 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-metilsulfinil-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (que se obtuvo mediante oxidación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-metiltio-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico con, por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico), y Compuesto nº A50 de la Tabla A a partir de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-naftalen-1-carboxílico (Ejemplo 11.1).

#### Ejemplo 2.1: Preparación de éster metílico del ácido 4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-2-trifluorometil-aziridin-1-il]-2-metil-benzoico



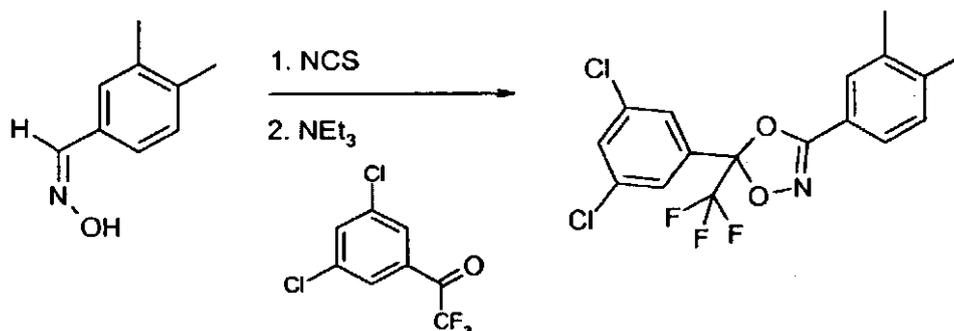
Una mezcla de éster metílico del ácido 4-azido-2-metil-benzoico (obtenido en analogía con los métodos descritos, por ejemplo, en Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(15), 5822-5825) (820 mg, 3,4 mmoles) y 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (500 mg, 2,6 mmoles), en tolueno (20 ml), se calentó a 130°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 3% v/v de acetato de etilo en hexano) para dar éster metílico del ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoico como un aceite gomoso (200 mg).

#### Ejemplo 2.2: Preparación de ácido 4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-2-trifluorometil-aziridin-1-il]-2-metil-benzoico



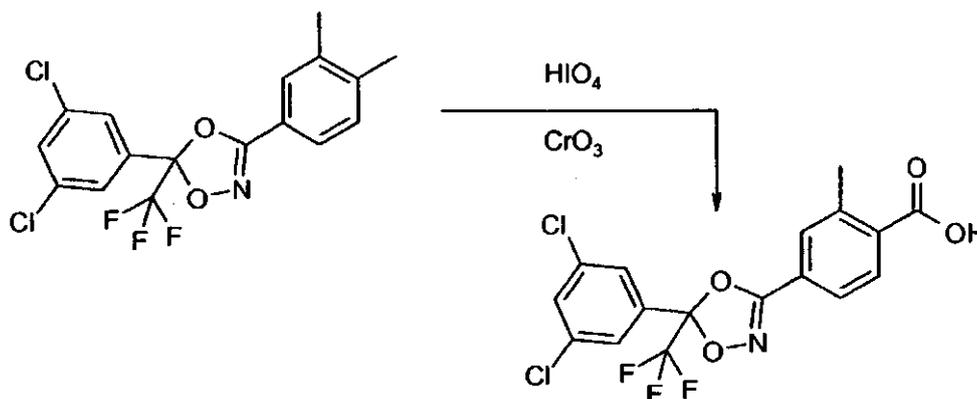
A una disolución de éster metílico del ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-[1,2,3]triazol-1-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 2.1) (3,6 g, 8,33 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de potasio acuoso (40% p/v) (35 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1M) y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 15% v/v de acetato de etilo en hexano) para dar ácido 4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-2-trifluorometil-aziridin-1-il]-2-metil-benzoico como un sólido blanco (1,2 g). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 12,57 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).

10 **Ejemplo 3.1: Preparación de 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol**



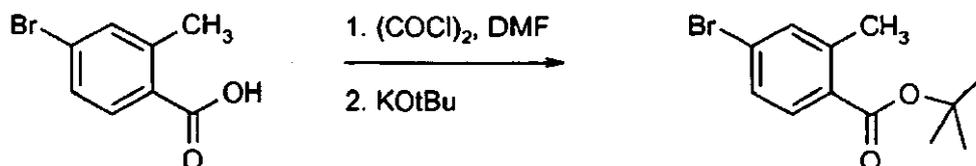
Una disolución de oxima de 3,4-dimetil-benzaldehído (comercialmente disponible) (1,56 g) y N-clorosuccinimida ("NCS") (1,4 g) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Se añadió entonces gota a gota una disolución de 3,5-dicloro-2,2,2-trifluoro-acetofenona (comercialmente disponible) (1 g) y trietilamina (1,46 ml) en dimetilformamida (12 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para dar 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol (1,18 g).

20 **Ejemplo 3.2: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



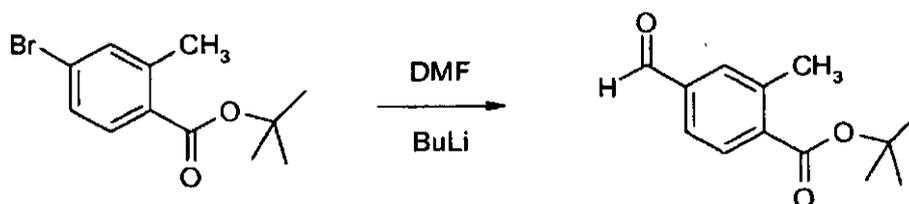
Se disolvió ácido periódico (2,2 g) en una atmósfera de nitrógeno en dimetilformamida (35 ml). Después de 15 minutos, se añadió óxido de cromo (VI) (55 mg), seguido de 5-(3,5-dicloro-fenil)-3-(3,4-dimetil-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol (Ejemplo 3.1) (1 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con carbonato de sodio acuoso (1M) (100 ml) y diclorometano (100 ml), y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y después se acidificó hasta pH 1 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (concentrado). La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, después metanol) para proporcionar una mezcla de isómeros. La mezcla de isómeros se separó mediante HPLC de fase inversa para dar ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-[1,4,2]dioxazol-3-il]-2-metil-benzoico (792 mg) como un sólido. P.f. 114-134°C. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,5 (bs, 1H), 7,8-8,0 (m, 6H), 2,6 (s, 3H).

**Ejemplo 4.1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico**



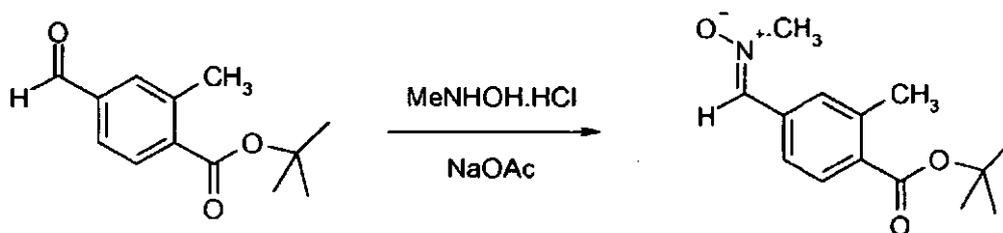
Se suspendió ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (comercialmente disponible) (50 g) en diclorometano (500 ml). Se añadieron a la suspensión una cantidad catalítica de dimetilformamida ("DMF") y cloruro de oxalilo (23 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano seco (800 ml). La disolución se enfrió hasta 2°C, y se añadió gota a gota a 5-10°C a una disolución de *tert*-butóxido de potasio (39,2 g) en tetrahidrofurano seco (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y después se vertió en una mezcla de hielo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (65,3 g) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,70 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

#### Ejemplo 4.2: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico



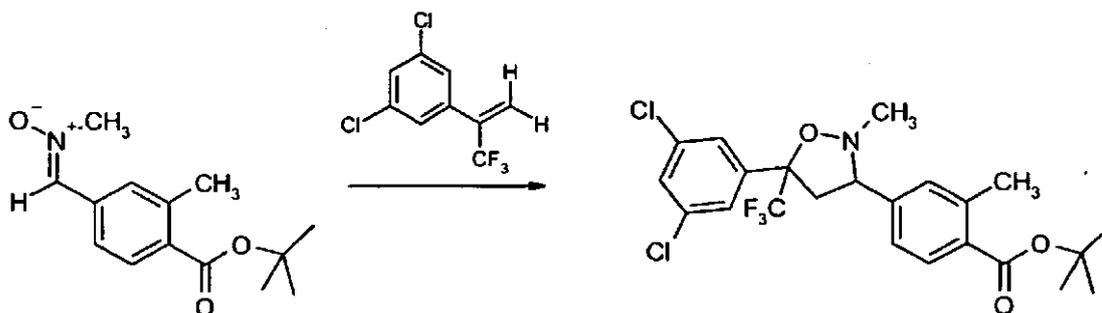
Una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (Ejemplo 4.1) (75 g) en tetrahidrofurano seco (750 ml) se enfrió hasta -100°C. Se añadió gota a gota a -100°C una disolución de butil-litio (1,6M en hexano) (163 ml). Se añadió a -100°C dimetilformamida ("DMF") (1,14 ml). La mezcla de reacción se agitó a -95°C durante 75 minutos. La reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) (8 ml) a -90°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -90°C, se calentó hasta 0°C y se vertió en una mezcla de hielo y agua. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico (60,3 g) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 10,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

#### Ejemplo 4.3: Preparación de (4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-benciliden)-*N*-metil-nitrona



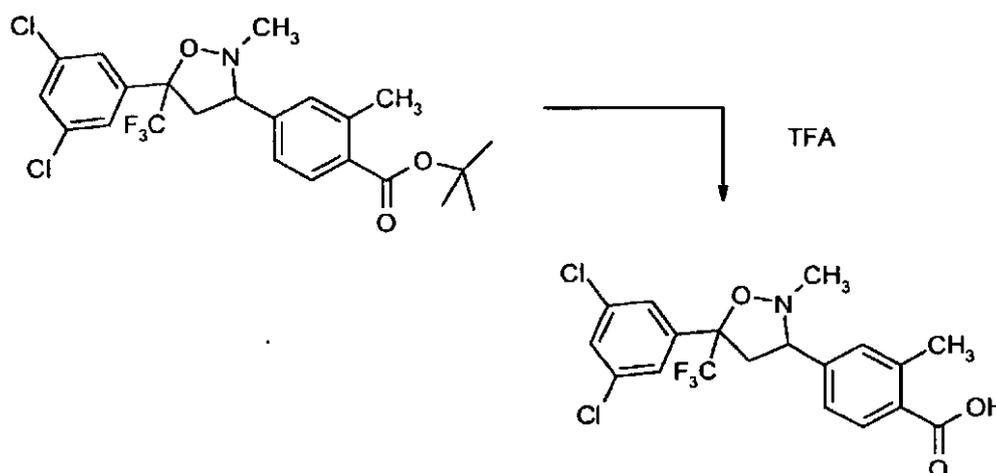
A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico (Ejemplo 4.2) (1,57 g) en tetrahidrofurano/agua (3:1) (20 ml) se añadió acetato de sodio (0,67 g) e hidrocloreto de *N*-metil-hidroxilamina (0,69 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo 5:5) para dar (4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-benciliden)-*N*-metil-nitrona (1,43 g) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

#### Ejemplo 4.4: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico



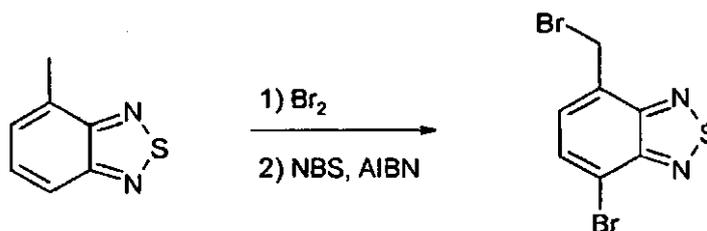
A una disolución de (4-*tert*-butoxicarbonil-3-metil-bencilideno)-*N*-metil-nitrona (Ejemplo 4.3) (1,42 g) en tolueno (10 ml) se añadió 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (2,17 g). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 3,5 horas. El tolueno se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 5:95 hasta 50:50) para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico como una mezcla de diastereoisómeros (1,73 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,80-7,10 (m, 6H), 3,85-3,55 (m, 1H), 3,32-2,50 (m, 9H), 1,60 (m, 9H).

**Ejemplo 4.5: Preparación ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico**



A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 4.4) (0,67 g) en diclorometano (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético ("TFA") (1,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El diclorometano se evaporó, y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-2-metil-5-trifluorometil-isoxazolidin-3-il]-2-metil-benzoico como una mezcla de diastereoisómeros (0,56 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,05 (m, 1H), 7,45-7,15 (m, 5H), 3,90-3,60 (m, 1H), 3,35-2,60 (m, 9H).

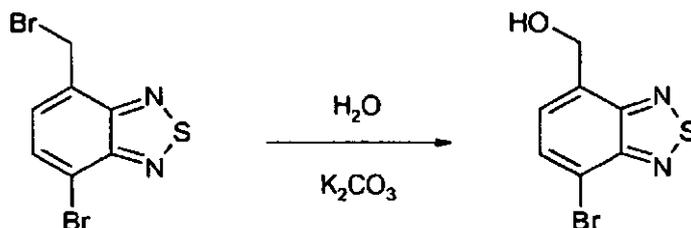
**Ejemplo 5.1: Preparación de 4-bromo-7-bromometil-benzo[1,2,5]tiadiazol**



Se añadió bromo (9,78 ml) a una disolución de 4-metilbenzo[c][1,2,5]tiadiazol (comercialmente disponible) (15 g) en ácido bromhídrico acuoso (48% p/v) (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con metabisulfito de sodio

acuoso (20 g en 250 ml de agua). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar una mezcla de productos bromados. Esta mezcla se suspendió en  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno (250 ml) y se añadieron N-bromosuccinimida ("NBS") (13,88 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) ("AIBN") (0,640 g). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (600 ml) y ácido clorhídrico acuoso (1M) (300 ml). Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso (1M) (2 x 250 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-bromo-7-bromometil-benzo[1,2,5]tiadiazol (29,05 g) como un sólido amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 4,94 (s, 2H) ppm.

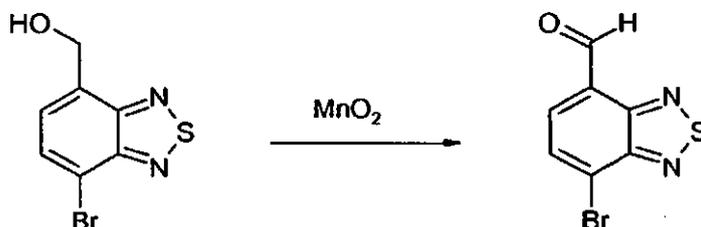
10 **Ejemplo 5.2: Preparación de (7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-metanol**



Una mezcla de 4-bromo-7-bromometil-benzo[1,2,5]tiadiazol (Ejemplo 5.1) (29,05 g), carbonato de potasio (65,2 g) y agua (400 ml) se agitó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paralizó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (2M) (400 ml). Se añadió a la mezcla acetato de etilo (600 ml). Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso (2M) (400 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar (7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-metanol (20,22 g) como un sólido naranja. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,87 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,14 (s, 2H) ppm.

15

**Ejemplo 5.3: Preparación de 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído**

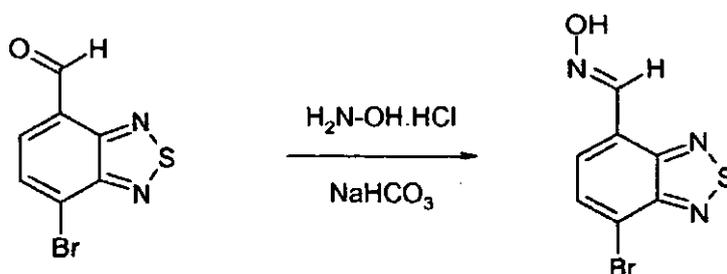


20

A una disolución de (7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il)-metanol (Ejemplo 5.2) (20,22 g) en diclorometano (185 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (71,7 g). La suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró para dar 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído (16,65 g) como un sólido naranja. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,74 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H) ppm.

25

**Ejemplo 5.4: Preparación de oxima de 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído**

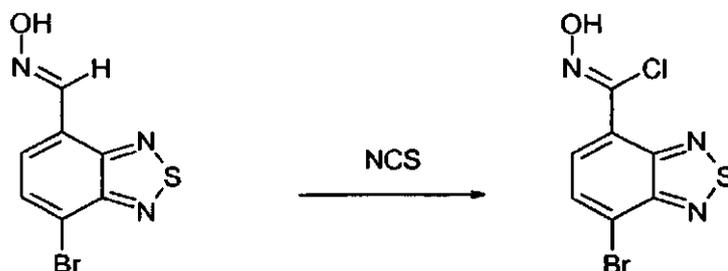


30

A una disolución de 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído (Ejemplo 5.3) (16,65 g) en etanol (150 ml) se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (9,52 g), hidrogenocarbonato de sodio (11,51 g) y agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1500 ml) y agua (400 ml). Tras la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200

ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar oxima de 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído (16,65 g) como un sólido marrón. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09-9,90 (m, 2H) ppm.

**Ejemplo 5.5: Preparación de cloruro de 7-bromo-N-hidroxi-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbimidoilo**

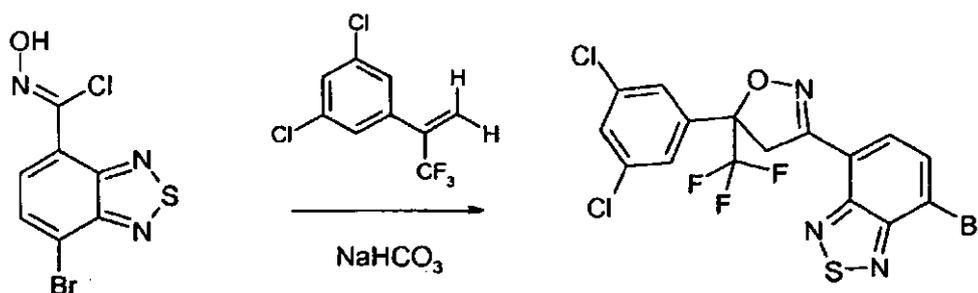


5

A una disolución de oxima de 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbaldehído (Ejemplo 5.4) (16,65 g) en dimetilformamida (150 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida ("NCS") (10,34 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (750 ml) a la mezcla de reacción, y los sólidos se aislaron mediante filtración para obtener cloruro de 7-bromo-*N*-hidroxi-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbimidoilo (15,77 g) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

10

**Ejemplo 5.6: Preparación de 4-bromo-7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol**

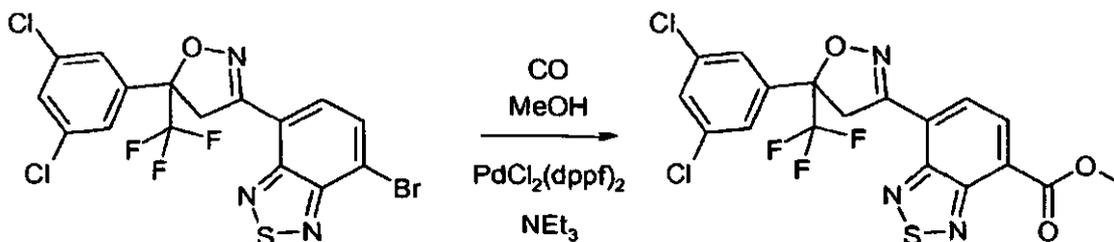


15

A una disolución de cloruro de 7-bromo-*N*-hidroxi-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carbimidoilo (Ejemplo 5.5) (10,01 g) en 2-propanol (140 ml) se añadió 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (6,87 g) e hidrogenocarbonato de sodio (5,99 g). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 9:1) para dar 4-bromo-7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol (7,4 g). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8,17-7,53 (m, 5H), 4,70 (d, 1H), 4,49 (d, 1H) ppm.

20

**Ejemplo 5.7: Preparación de éster metílico del ácido 7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico**



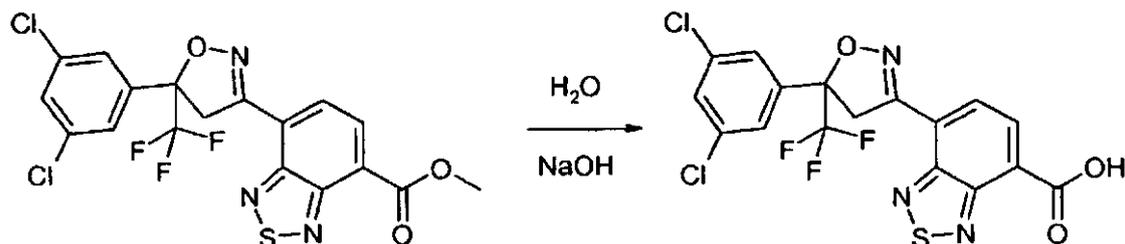
25

Se añadieron a temperatura ambiente trietilamina (7,8 ml) y metanol (72 ml) a una disolución de 4-bromo-7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol (Ejemplo 5.6) (7,96 g) en dimetilformamida (72 ml). Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ("PdCl<sub>2</sub>(dppf)") (654 mg), y la mezcla de reacción se agitó en un reactor de presión en una atmósfera de monóxido de carbono (3 bares) a 87°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo) para dar éster metílico del ácido 7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico (4,01 g) como un aceite naranja. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,43-7,57 (m, 5H),

30

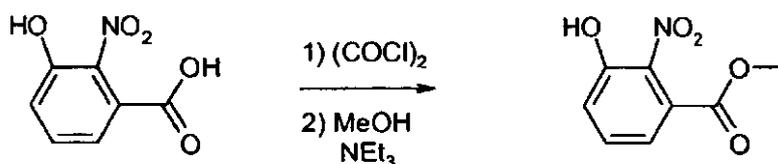
4,66 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,09 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 5.8: Preparación de ácido 7-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico**



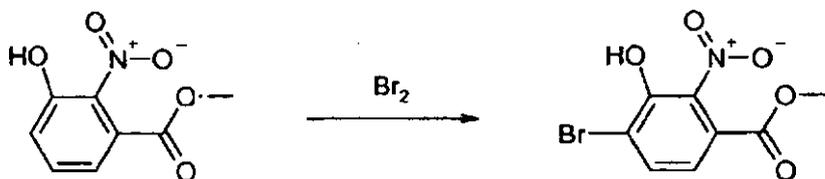
5 A una disolución de éster metílico del ácido 7-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico (Ejemplo 5.7) (4,01 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (1M) (25,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M) (100 ml), y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Tras la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para dar ácido 7-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-carboxílico (1,29 g) como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,67 (bs, 1 H), 8,37-7,26 (m, 5H), 4,76 (d, 1H), 4,53 (d, 1H) ppm.

**Ejemplo 6.1: Preparación de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-nitro-benzoico**



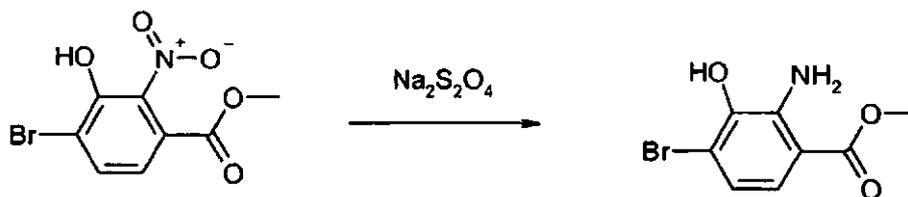
15 Se suspendió ácido 3-hidroxi-2-nitro-benzoico (comercialmente disponible) (31,5 g) en acetonitrilo (100 ml). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (22 ml) en acetonitrilo (20 ml), con lo que se desprendió una corriente vigorosa de gas. Después de 15 minutos, la reacción se ralentizó, y por lo tanto la mezcla de reacción se calentó con un baño de agua caliente (40°C) durante 40 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se volvió a disolver en diclorometano (100 ml). Se añadió gota a gota una mezcla de metanol (50 ml) y trietilamina (20 ml) en diclorometano (30 ml) mientras se enfriaba la mezcla con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 10-55% v/v de acetato de etilo en heptano) para dar éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-nitro-benzoico (15,9 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,15 (bs, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,93 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 6.2: Preparación de éster metílico del ácido 4-bromo-3-hidroxi-2-nitro-benzoico**



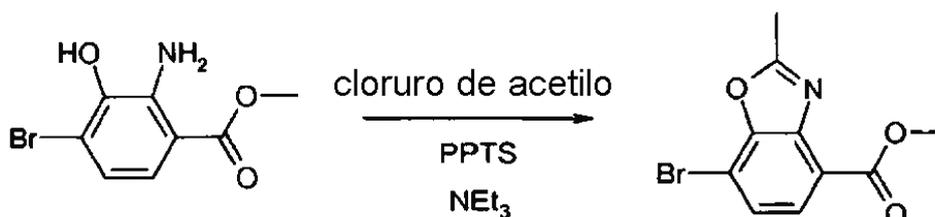
30 A una disolución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2-nitrobenzoico (Ejemplo 6.1) (11 g) en cloroformo (220 ml) se añadió gota a gota bromo (18,7 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y la reacción se paralizó mediante adición de metabisulfito de sodio acuoso (22 g en 100 ml agua), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó en éter dietílico/heptano para dar éster metílico del ácido 4-bromo-3-hidroxi-2-nitro-benzoico (6,6 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,92 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,93 (s, 3H) ppm.

35 **Ejemplo 6.3: Preparación de éster metílico del ácido 2-amino-4-bromo-3-hidroxi-benzoico**



5 A una disolución de éster metílico del ácido 4-bromo-3-hidroxi-2-nitro-benzoico (Ejemplo 6.2) (3,13 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió una disolución de ditionito de sodio (10,23 g) en agua (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y ácido clorhídrico acuoso (1M) (30 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar éster metílico del ácido 2-amino-4-bromo-3-hidroxi-benzoico (2,46 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,87 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 6.4: Preparación de éster metílico del ácido 7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carboxílico



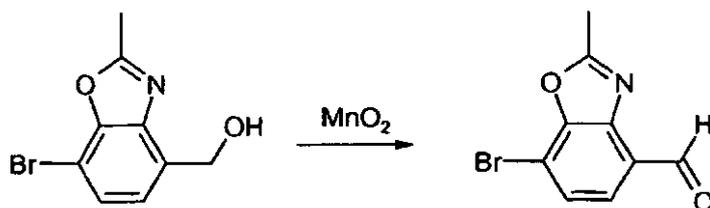
10 A una disolución de éster metílico del ácido 2-amino-4-bromo-3-hidroxi-benzoico (Ejemplo 6.3) (2,46 g) en tolueno (250 ml) se añadió secuencialmente trietilamina (1,53 ml), p-toluenosulfonato de piridinio ("PPTS") (0,75 g) y cloruro de acetilo (0,78 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (1M) (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron, y el extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1M) (150 ml) y salmuera (150 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró para dar éster metílico del ácido 7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carboxílico (2,94 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,77 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 6.5: Preparación de (7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-il)-metanol



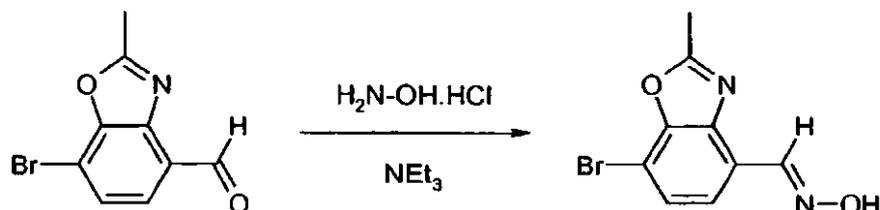
20 A una disolución de éster metílico del ácido 7-bromo-2 metil-benzo[d]oxazol-4-carboxílico (Ejemplo 6.4) (8,64 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadió gota a gota una disolución de hidruro de diisobutilaluminio ("DIBAL-H") (1M en hexano) (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después, el baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 40 minutos, la mezcla se enfrió con un baño de hielo, y la reacción se paralizó mediante la adición lenta de agua (5,0 ml). La mezcla se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado) (300 ml) y se extrajo con éter dietílico (400 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituroó en una mezcla de éter diisopropílico y heptano (3:1) para dar (7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-il)-metanol (4,45 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,41 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,98 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,67 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 6.6: Preparación de 7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído



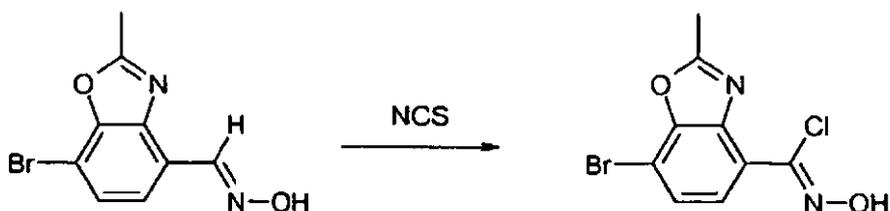
5 A una disolución de (7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-il)metanol (Ejemplo 6.5) (5,16 g) en diclorometano (300 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (59,9 g), y la suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, y el filtrado se concentró para dar 7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído (3,23 g). LC-MS: RT = 1,83 min.,  $[M+H]^+$  = 240,0/242,0, método A.

**Ejemplo 6.7: Preparación de oxima de (E)-7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído**



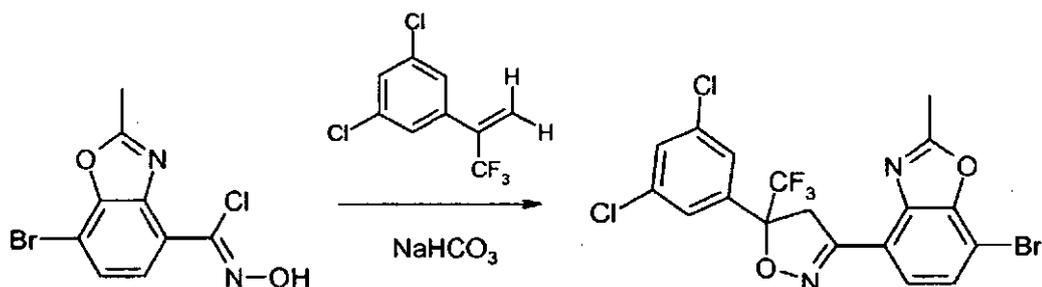
10 A una suspensión de 7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído (Ejemplo 6.6) (3,23 g) en una mezcla de metanol y agua (7:3) (60 ml) se añadieron sucesivamente hidrocloreto de hidroxilamina (1,03 g) y trietilamina (2,06 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar oxima de (E)-7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído (3,61 g) como un sólido marrón. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,47 (s, 1H) 7,47 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 2,74 (s, 3H) ppm.

15 **Ejemplo 6.8: Preparación de cloruro de (Z)-7-bromo-N-hidroxi-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbimidoilo**



20 A una disolución de oxima de (E)-7-bromo-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbaldehído (Ejemplo 6.7) (3,61 g) en dimetilformamida (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida ("NCS") (7,54 g), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla, y los sólidos se aislaron mediante filtración para dar cloruro de (Z)-7-bromo-N-hidroxi-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbimidoilo (3,63 g) como un sólido naranja. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 12,76 (s, 1H) 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,68 (s, 3H) ppm.

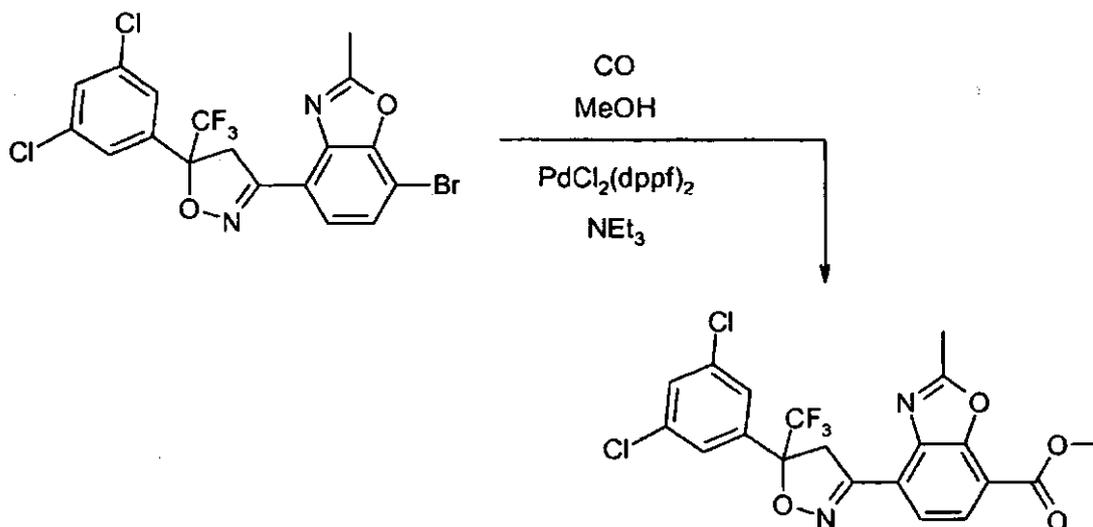
**Ejemplo 6.9: Preparación de 7-bromo-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol**



25 A una disolución de cloruro de 7-bromo-N-hidroxi-2-metil-benzo[d]oxazol-4-carbimidoilo (Ejemplo 6.8) (3,63 g) en 2-

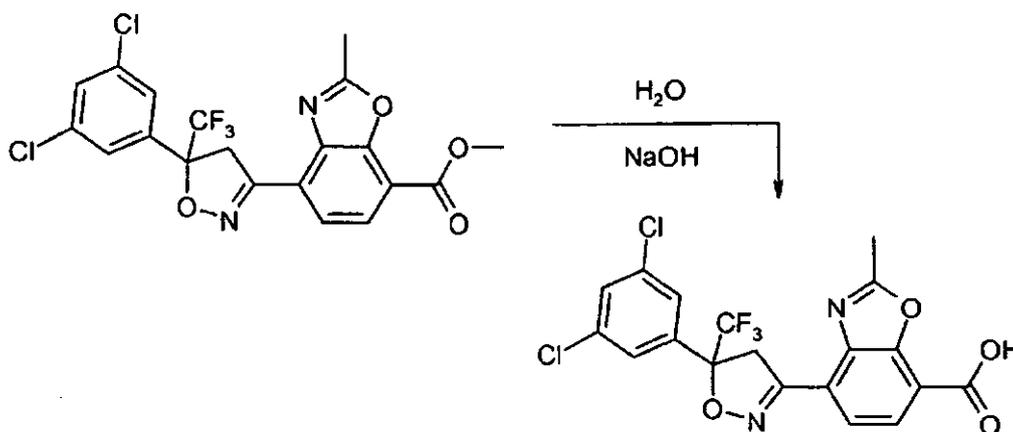
propanol (100 ml) se añadió 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (3,43 g) e hidrogenocarbonato de sodio (1,44 g). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 2-25% v/v de acetato de etilo en heptano) para dar 7-bromo-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol (3,7 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,71-7,42 (m, 5H), 4,50 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 2,73 (s, 3H)ppm.

**Ejemplo 6.10: Preparación de éster metílico del ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol-7-carboxílico**



A una disolución de 7-bromo-4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol (Ejemplo 6.9) (3,5 g) en dimetilformamida (40 ml) se añadió sucesivamente trietilamina (2,5 ml), metanol (60 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) ("PdCl<sub>2</sub>(dppf)") (259 mg). La mezcla de reacción se agitó en un reactor de presión en una atmósfera de monóxido de carbono (4 bares) a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró sobre un tapón de Celite® y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 15-55% v/v de acetato de etilo en heptano) para dar éster metílico del ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol-7-carboxílico (2,75 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,95-7,42 (m, 5H), 4,56 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,77 (s, 3H) ppm.

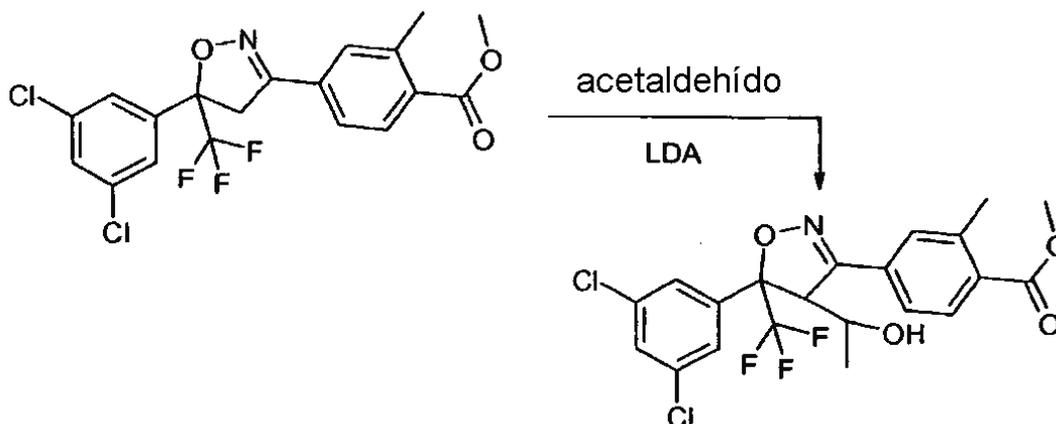
**Ejemplo 6.11: Preparación de ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol-7-carboxílico**



A una disolución de éster metílico del ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol-7-carboxílico (Ejemplo 6.10) (2,75 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (1M) (8,7 ml) y metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico acuoso (1M) (150 ml) y acetato de etilo (200 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 1-6% v/v de metanol en diclorometano)

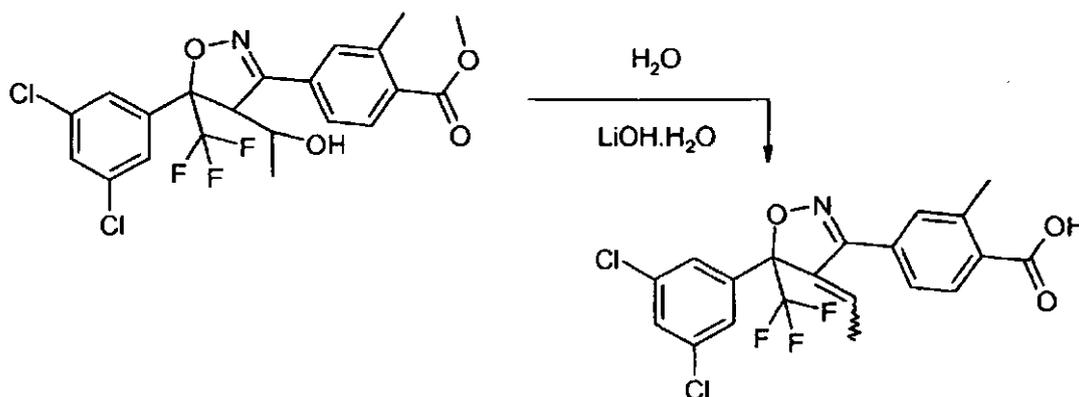
para dar ácido 4-(5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il)-2-metil-benzo[d]oxazol-7-carboxílico (2,12 g) como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,05-7,43 (m, 5H), 4,57 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,79 (s, 3H) ppm.

5 **Ejemplo 7.1: Preparación de éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-(1-hidroxi-etil)-5-trifluoro-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



10 A una disolución de *N,N*-diisopropilamina (0,24 ml) en tetrahidrofurano seco (6 ml), agitada en argón a 0°C, se añadió butil-litio (2,5M en hexano) (0,80 ml). La disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se enfrió a -85°C. A esta disolución se añadió una disolución de éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (404 mg) en tetrahidrofurano seco (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -85°C hasta que se completó la desprotonación, según se monitorizó mediante cromatografía de capa fina. Después, a esta disolución se añadió acetaldehído (0,14 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -85°C durante 1,5 horas. La reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) a -85°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/éter dietílico 60:40) para dar éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-(1-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (290 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,98-7,96 (d, 1H), 7,60-7,45 (m, 5H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,07 y 0,94 (d, 3H).

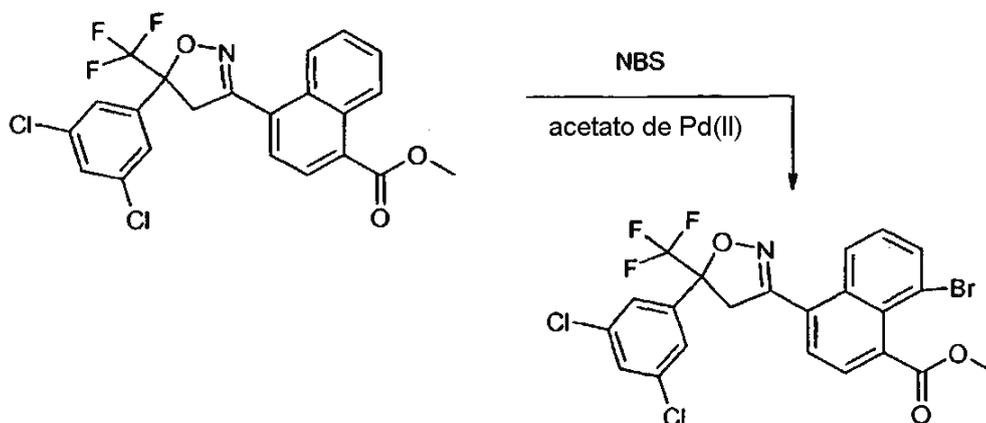
20 **Ejemplo 7.2: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-etiliden-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



25 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-(1-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 7.1) (0,242 g, 0,51 mmoles), hidróxido de litio monohidratado (0,06 g, 1,4 mmoles), tetrahidrofurano (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. Después, se añadieron porciones adicionales de hidróxido de litio monohidratado para terminar la reacción. En total, se añadieron 545 mg de hidróxido de litio monohidratado durante 5 días. La mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en agua. La disolución se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un residuo que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. LC-MS mostró la presencia de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-etiliden-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico: RT = 2,20 min., m/z = 442/444/446 (M-H<sup>+</sup>).

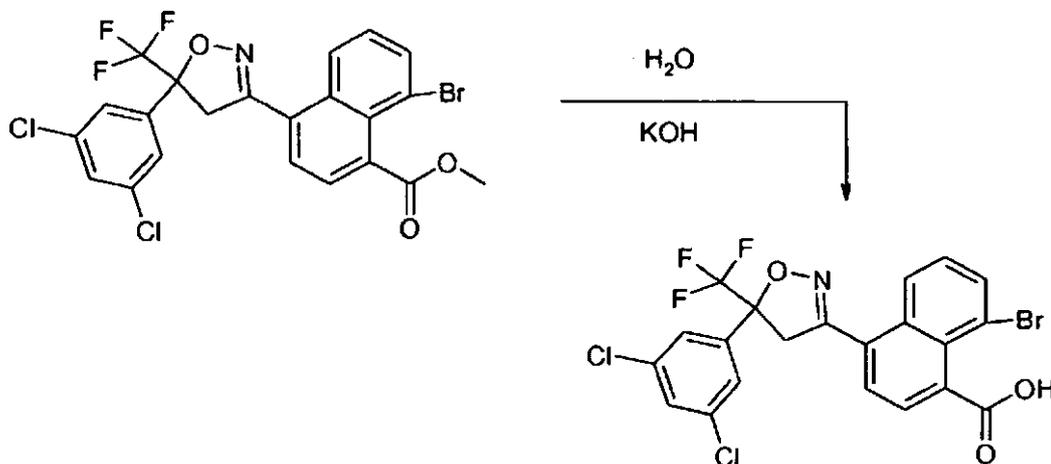
30

Ejemplo 8.1: Preparación de éster metílico del ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico



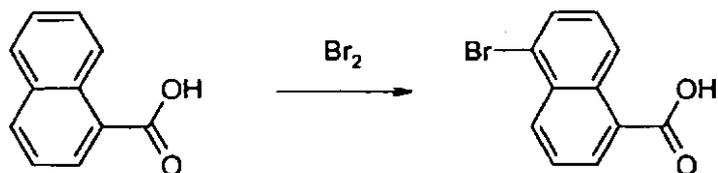
5 Un tubo cerrado herméticamente, purgado con argón, se cargó con éster metílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2007/079162) (468 mg), acetato de paladio (II) (23 mg), N-bromosuccinimida ("NBS") (23 mg) y ácido acético (5 ml). El tubo se calentó a 100°C con agitación vigorosa durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se trataron con carbón, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/ciclohexano) para proporcionar éster metílico del ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico. MS [MH<sup>+</sup>] 548.

**Ejemplo 8.2: Preparación de ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico**



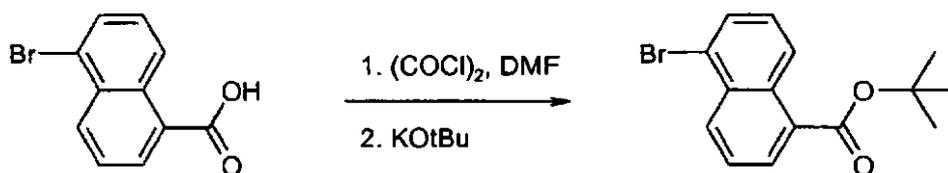
15 A una disolución de éster metílico del ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (Ejemplo 8.1) (400 mg) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (1,9 g) en metanol (3,5 ml) y agua (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó entonces mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (4N), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 8-bromo-4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (342 mg). LC-MS: RT = 2,41 min., [M-H]<sup>-</sup> = 532/534, Método A.

**Ejemplo 9.1: Preparación de ácido 5-bromo-1-naftoico**



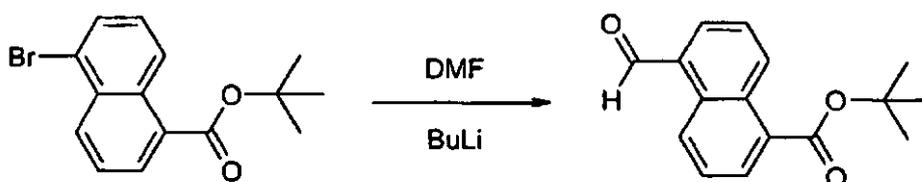
5 A una disolución de ácido 1-naftoico (comercialmente disponible) (15 g) en ácido acético (37 ml) se añadió gota a gota bromo (4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y se almacenó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con ácido acético y después con etanol para dar ácido 5-bromo-1-naftoico (10,8 g) como un sólido blanco. RMN 1H (DMSO, 400 MHz): 8,85 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

#### Ejemplo 9.2: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-1-naftoico



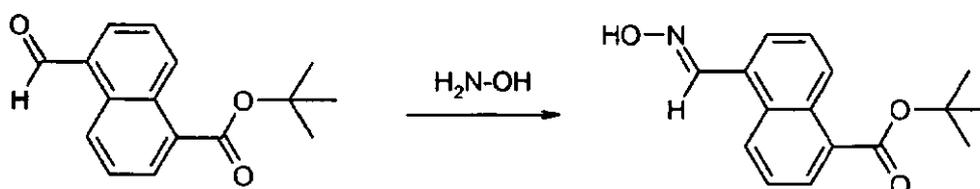
10 A una suspensión de ácido 5-bromo-1-naftoico (Ejemplo 9.1) (10,8 g) en diclorometano (93 ml) que contiene 3 gotas de dimetilformamida se añadió cloruro de oxalilo (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La disolución se concentró para proporcionar un sólido blanco que se volvió a disolver en tetrahidrofurano. La disolución se enfrió hasta 2°C, y se añadió gota a gota una disolución de *terc*-butóxido de potasio (7,2 g) en tetrahidrofurano (148 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3  
15 horas. La disolución se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para dar éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-1-naftoico (12 g). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,82 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

#### 20 Ejemplo 9.3: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-1-naftoico



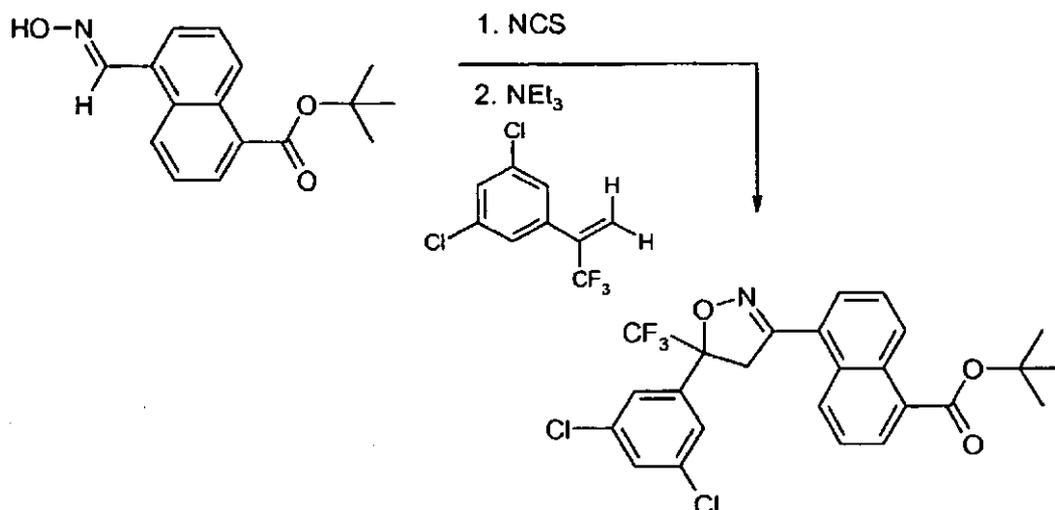
25 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-1-naftoico (Ejemplo 9.2) (6,1 g) en tetrahidrofurano seco (54 ml), enfriada hasta -100°C, se añadió gota a gota a -100°C una disolución de butil-litio (1,6M en hexano) (12,5 ml), seguido de adición de dimetil-formamida ("DMF") (2,77 ml) a -100°C. La mezcla de reacción se agitó a -95°C durante 75 minutos. La reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) (8 ml) a -90°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos a -90°C, se calentó a 0°C y se vertió en una mezcla de hielo y agua. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar éster *terc*-  
30 butílico del ácido 5-formil-1-naftoico (3 g) como un aceite amarillo. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 10,35 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 1,65 (s, 9H).

#### Ejemplo 9.4: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-(hidroxiimino-metil)-1-naftoico



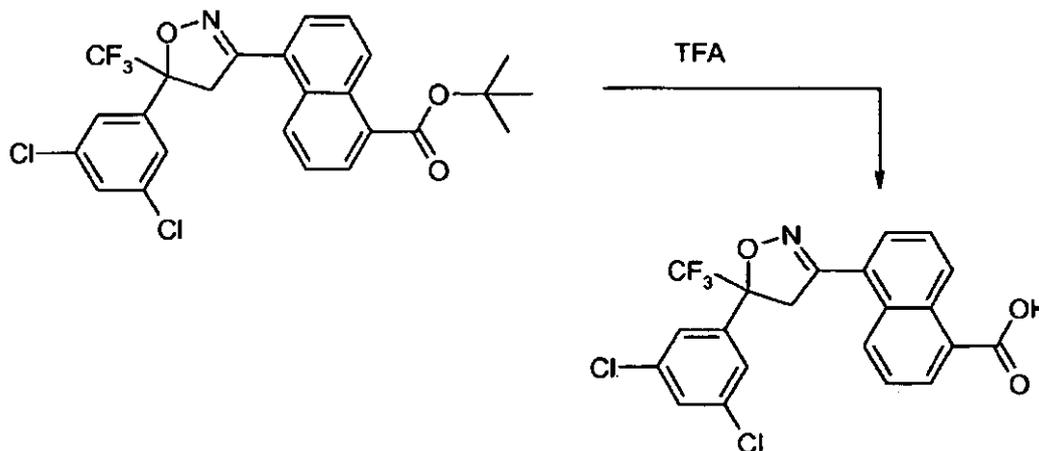
- 5 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 5-formil-1-naftoico (Ejemplo 9.3) (1,5 g) en etanol (7,6 ml) se añadió hidroxilamina acuosa (50% p/v) (0,48 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para dar éster *tert*-butílico del ácido 5-(hidroxiimino-metil)-1-naftoico (1,4 g). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,90 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 1,70 (s, 9H).

**Ejemplo 9.5: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico**



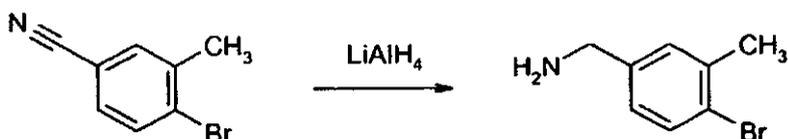
- 10 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 5-(hidroxiimino-metil)-1-naftoico (Ejemplo 9.4) (1,4 g) en dimetilformamida (3,4 ml) se añadió a 0°C N-cloro-succinimida ("NCS") (759 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para dar éster *tert*-butílico del ácido 5-(cloroxima-metil)-1-naftoico. El éster *tert*-butílico del ácido 5-(cloroxima-metil)-1-naftoico se disolvió en dimetilformamida (2 ml), y se añadió gota a gota una disolución de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (1,7 g) y trietilamina en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo) para dar éster *tert*-butílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 7,45 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 1,70 (s, 9H).

- 25 **Ejemplo 9.6: Preparación de ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico**



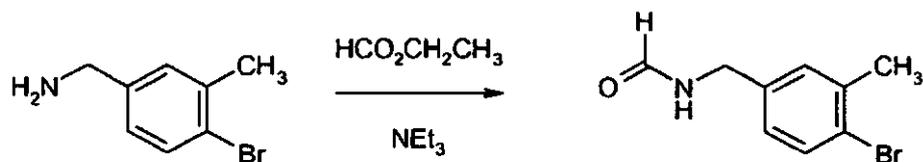
5 A una disolución agitada de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (Ejemplo 9.5) (1,0 g) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido, que se lavó con ciclohexano para dar ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (0,76 g). RMN 1H (DMSO, 400 MHz): 8,95 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 5H), 4,50 (q, 2H).

#### Ejemplo 10.1: Preparación de 4-bromo-3-metil-bencilamina



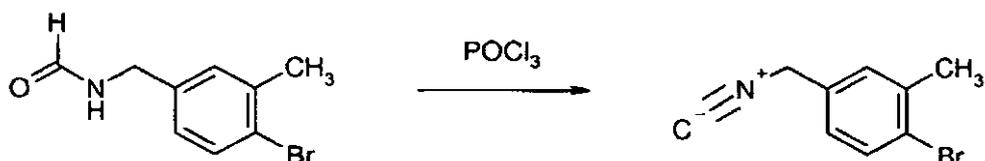
10 A una disolución de 4-bromo-3-metil-benzonitrilo (comercialmente disponible) (15 g) en éter dietílico (150 ml) en una atmósfera de argón se añadió una disolución de hidruro de litio y aluminio en éter dietílico (1M) (150 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paralizó mediante adición sucesiva de agua (10,5 ml), hidróxido de sodio acuoso (20% p/v) (7,5 ml) y agua (37,5 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se filtró a través de un tapón de gel de sílice, y el filtrado se concentró para dar 4-bromo-3-metil-bencilamina (15,11 g) como un aceite amarillo. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,47 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 10.2: Preparación de N-(4-bromo-3-metil-bencil)-formamida



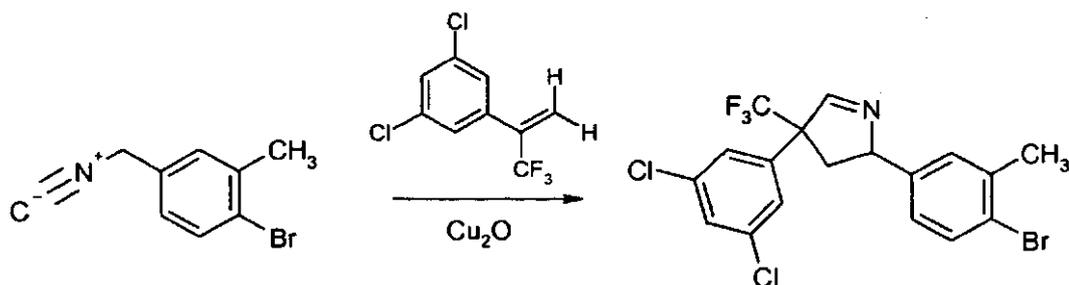
20 A una disolución de 4-bromo-3-metil-bencilamina (Ejemplo 10.1) (15,11 g) en formiato de etilo (150 ml) se añadió trietilamina (1,5 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con éter diisopropílico/heptano (1:1) (100 ml) para dar N-(4-bromo-3-metil-bencil)-formamida (14,04 g) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,28 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 10.3: Preparación de 1-bromo-4-isocianometil-2-metil-benceno



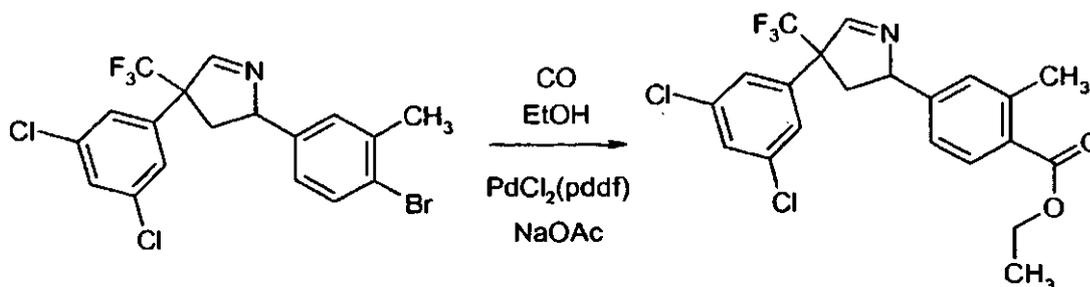
25 A una disolución de N-(4-bromo-3-metil-bencil)-formamida (Ejemplo 10.2) (4,3 g) en diclorometano (70 ml) se añadió una disolución de oxiclورو de fósforo (2,8 g) en diclorometano (15 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y agua (400 ml), y se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (saturado) (100 ml) y acetato de etilo (250 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 1-bromo-4-isocianometil-2-metil-benceno (4,52 g) como un aceite marrón. RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,54 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H) ppm.

#### Ejemplo 10.4: Preparación de 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol



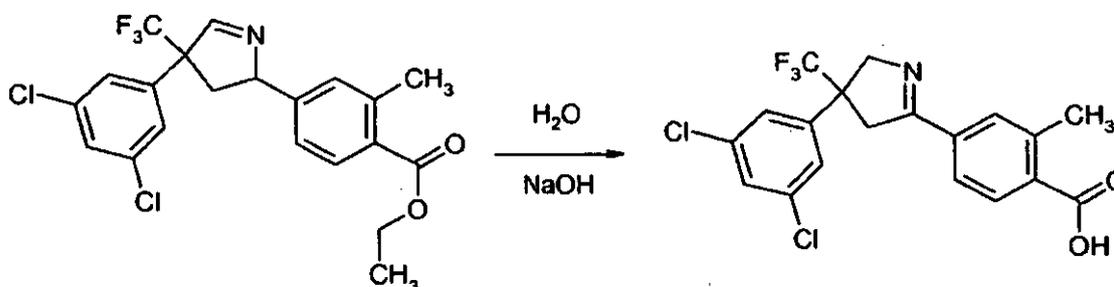
5 Una mezcla de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (preparación descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (8,03 g), 1-bromo-4-isocianometil-2-metil-benceno (Ejemplo 10.3) (4,16 g) y óxido de cobre (I) (0,13 g) en tolueno (50 ml) se agitó a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano) para dar 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol (2,39 g). RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,39-6,86 (m, 7H), 5,39-4,98 (m, 1H), 3,24-2,77 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,32-2,09 (m, 1H) ppm.

**Ejemplo 10.5: Preparación de éster etílico del ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico**



10 A una disolución de 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol (Ejemplo 10.4) (7,0 g), en una mezcla de etanol (60 ml) y dimetilformamida (20 ml), se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) ("PdCl<sub>2</sub>(dppf)") (0,8 g) y acetato de sodio (1,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un reactor de presión en una atmósfera de monóxido de carbono (6 bares) a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, el etanol se evaporó, y se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado) (200 ml) y acetato de etilo (250 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 0-4% v/v de metanol en diclorometano) para dar éster etílico del ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico (2,8 g). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,04-7,06 (m, 7H), 5,46-5,06 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,27-3,79 (m, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,38-2,10 (m, 1H), 1,39 (m, 3H) ppm.

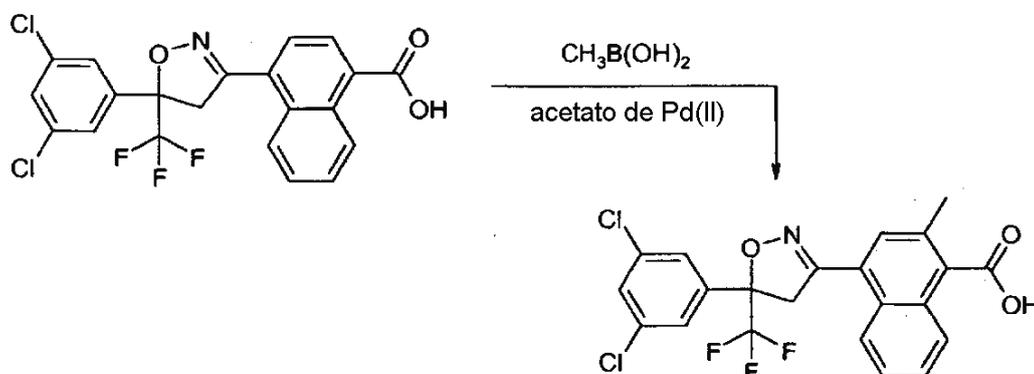
**Ejemplo 10.6: Preparación de ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico**



25 A una disolución de éster etílico del ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 10.5) (2,8 g) en etanol (40 ml) se añadió una disolución de hidróxido de sodio (0,51 g) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M) (20 ml), agua (150 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se recrystalizó en éter diisopropílico para dar ácido 4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-4-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il]-2-metil-benzoico (2,02 g)

como un sólido blanco. RMN 1H ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz): 13,07 (s, 1H), 7,91-7,58 (m, 6H), 4,85 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,92-3,35 (m, 2H), 2,58 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 11.1: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-naftalen-1-carboxílico**



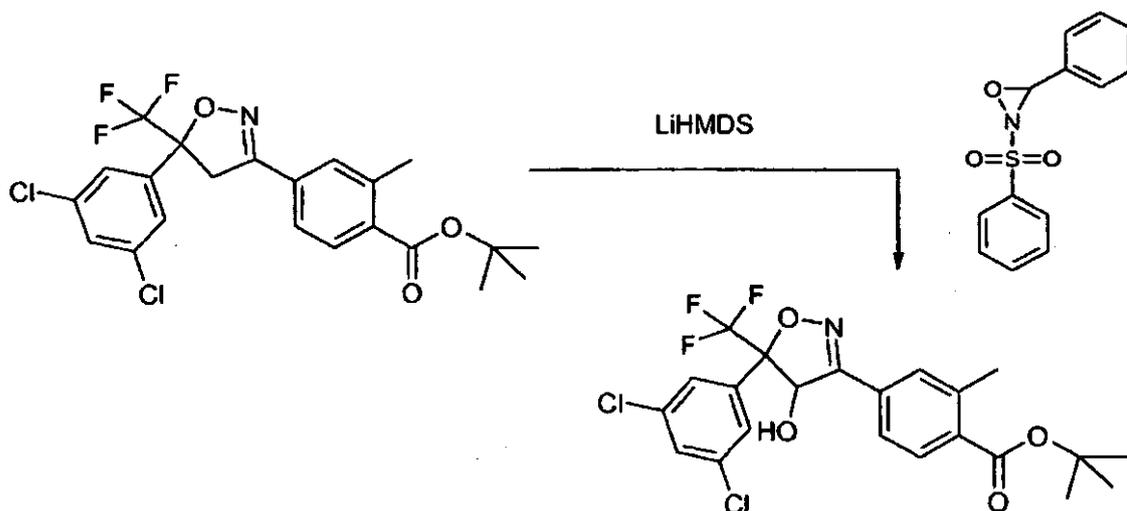
5

Un tubo cerrado herméticamente, purgado con argón, se cargó con ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-naftalen-1-carboxílico (preparación descrita, por ejemplo, en el documento WO 2007/079162) (454 mg), ácido metilborónico (180 mg), acetato de paladio (II) (224 mg), benzoquinona (90 mg), carbonato de plata (275 mg), hidrogenofosfato de potasio (8265 mg) y *tert*-butanol (4 ml). El tubo se calentó a 100°C con agitación vigorosa durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1N). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se trataron con carbón, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar ácido 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-naftalen-1-carboxílico (100 mg). LC-MS: RT = 2,41 min.,  $[M-H]^- = 466/468$ , Método A. RMN 1H ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8,8 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,7-7,4 (m, 6H), 4,3 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 2,6 (s, 3H).

10

15

**Ejemplo 12.1: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



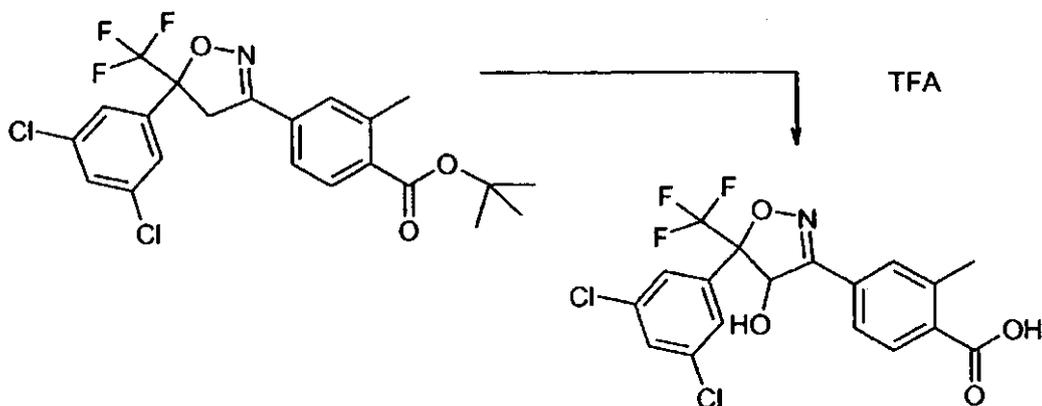
20

25

A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación de compuestos similares descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (2,83 g) en tetrahidrofurano (25 ml), que se agitó a -78°C durante 5 minutos en argón, se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amiduro de litio ("LiHMDS") (1M en hexano) (6,9 ml). Después de 3 horas a -78°C, se añadió rápidamente una disolución fría (-20°C) de 2-benzenosulfonil-3-fenil-oxaziridina (comercialmente disponible) (2,34 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La temperatura se mantuvo por debajo de -65°C durante 4 horas y 30 minutos. La reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) a -78°C. Se añadió *tert*-butil metil éter ("TBME"), y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/TBME 9:1) para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-5-

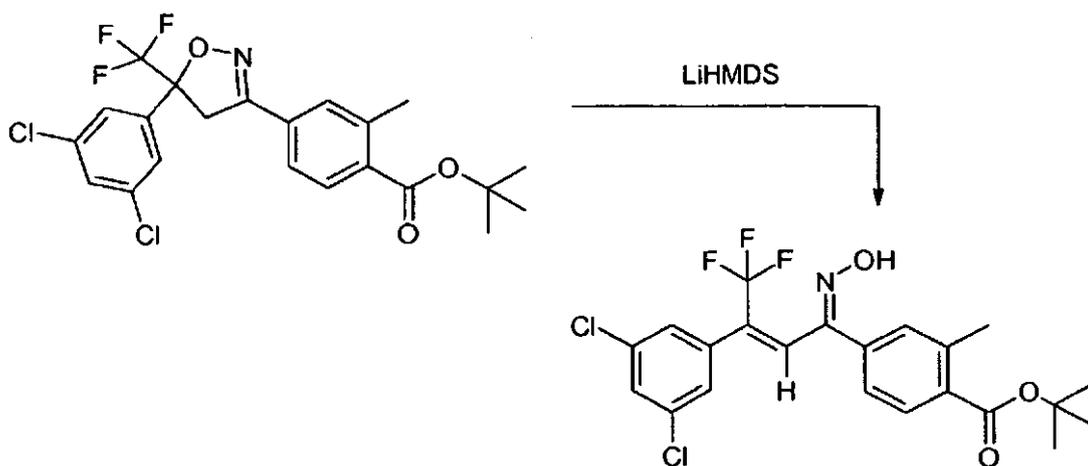
trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (738 mg) como un sólido blanco.

**Ejemplo 12.2: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



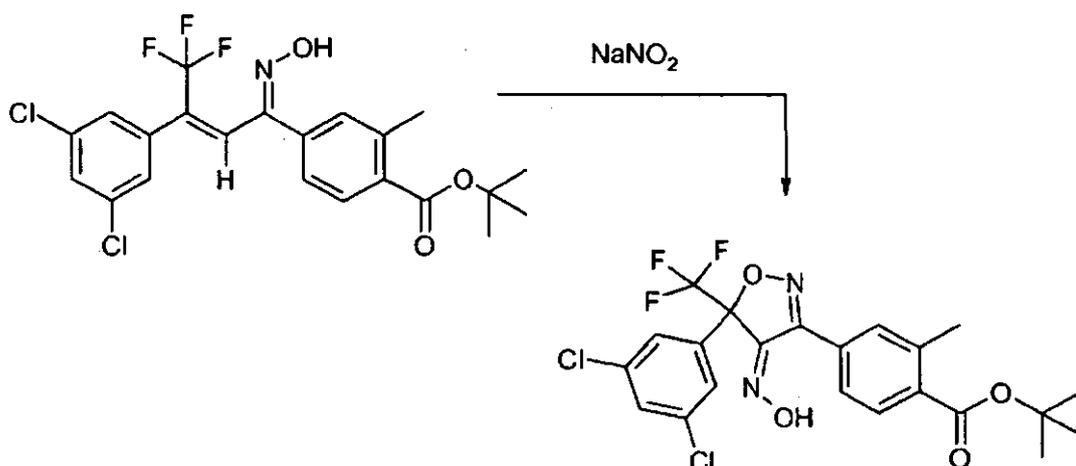
- 5 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 12.1) (500 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético ("TFA") (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se suspendió en éter diisopropílico/pentano (1:3). Los sólidos se aislaron mediante filtración  
 10 y se lavaron con pentano para dar ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (395 mg) como un sólido blanco. P.f. 215-217°C. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,98 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

**Ejemplo 13.1: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluorometil-1-hidroxiimino-but-2-enil]-2-metil-benzoico**



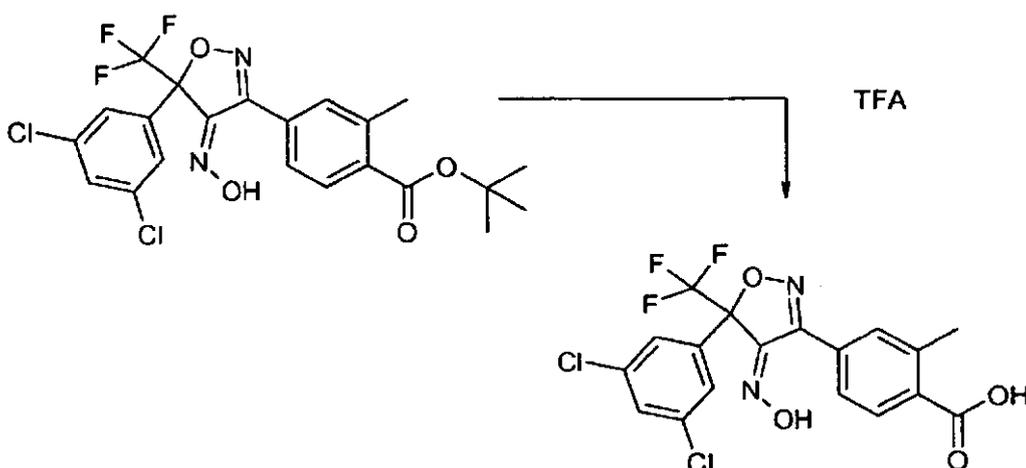
- 15 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación de compuestos similares descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (5 g) en tetrahidrofurano seco (110 ml) en una atmósfera de argón se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio ("LiHMDS") (1M en tetrahidrofurano) (11 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió en porciones más bis(trimetilsilil)amiduro de litio ("LiHMDS") (1M en tetrahidrofurano) (6 ml en total) a la mezcla de reacción, hasta que se observó la terminación de la reacción. Después, la mezcla de reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado). La mezcla se extrajo varias veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/éter dietílico 9:1) para dar éster *tert*-butílico del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluorometil-1-hidroxiimino-but-2-enil]-2-metil-benzoico (2 g).
- 20
- 25

**Ejemplo 13.2: Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



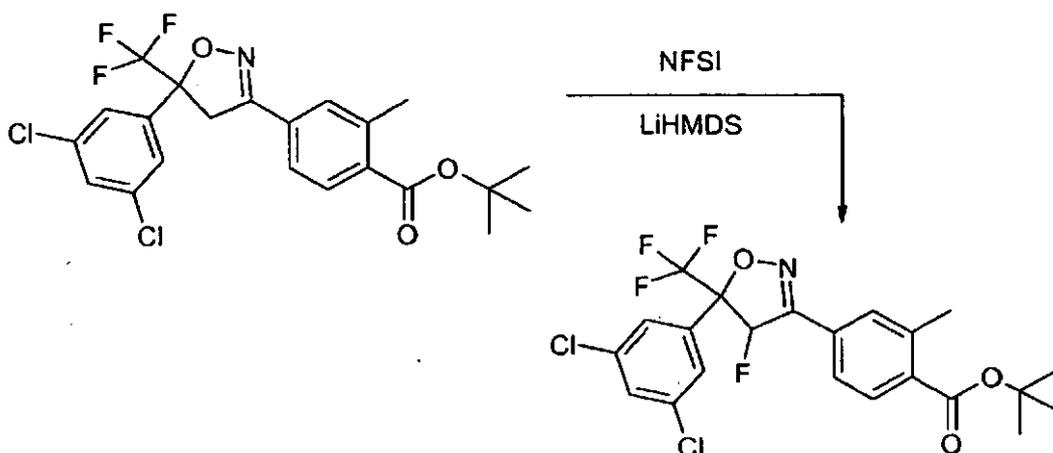
5 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluorometil-1-hidroxiimino-but-2-enil]-2-metil-benzoico (Ejemplo 13.1) (1 g) en una mezcla de etanol/agua/tetrahidrofurano (1:2:2) (25 ml) se añadió nitrato de sodio (500 mg). La mezcla de reacción se acidificó a pH 1,5 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (2M). La
   
 10 mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más nitrato de sodio (400 mg), y la mezcla de reacción se acidificó a pH 1,5 mediante adición de más ácido clorhídrico acuoso (2M), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más nitrato de sodio (100 mg), y la mezcla de reacción se acidificó a pH 1,5 mediante adición de más ácido clorhídrico acuoso (2M), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió más nitrato de sodio (200 mg), y la mezcla de reacción se acidificó a pH 1,5 mediante adición de más ácido clorhídrico acuoso (2M), y la mezcla de reacción se almacenó a la
   
 15 temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/éter dietílico 9:1) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (512 mg) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 13.3: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



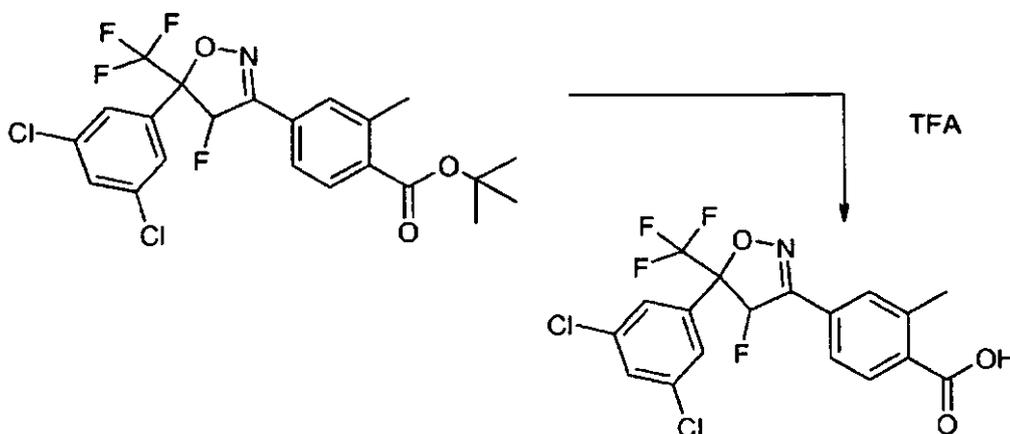
20 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 13.2) (634 mg) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético ("TFA") (0,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (0,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-hidroxiimino-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (554 mg) como una espuma amarilla. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).
   
 25

**Ejemplo 14.1: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



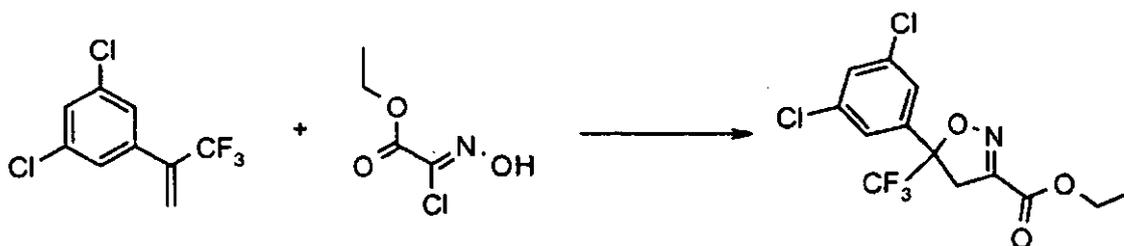
5 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (preparación de compuestos similares descrita, por ejemplo, en el documento EP 1.731.512) (500 mg) en tetrahidrofurano (6 ml), que se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos en argón, se añadió lentamente  
 10 bis(trimetilsilil)amidiuro de litio ("LiHMDS") (1M en hexano) (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Después, se añadió rápidamente *N*-fluorobencenosulfonimida ("NFSI") (433 mg), y la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La reacción se paralizó mediante adición de cloruro de amonio acuoso (saturado) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió *terc*-butil metil éter ("TBME"), y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso (saturado) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/heptano 1:2) para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (200 mg) como un aceite incoloro.

**Ejemplo 14.2: Preparación de ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico**



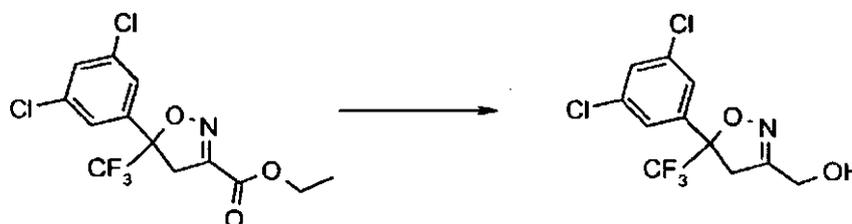
15 A una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (Ejemplo 14.1) (310 mg) en diclorometano (3,1 ml) se añadió ácido trifluoroacético ("TFA") (0,62 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se recogió en diclorometano y agua. Las fases se separaron, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros del ácido 4-[5-(3,5-dicloro-fenil)-4-fluoro-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-benzoico (255 mg) como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,13 (2 x d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (2 x s, 1H), 7,52 (2 x s, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,48 y 6,35 (2 x d, 1H), 2,70 y 2,68 (2 x s, 3H).

**Ejemplo 15.1: Éster etílico del ácido 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carboxílico**



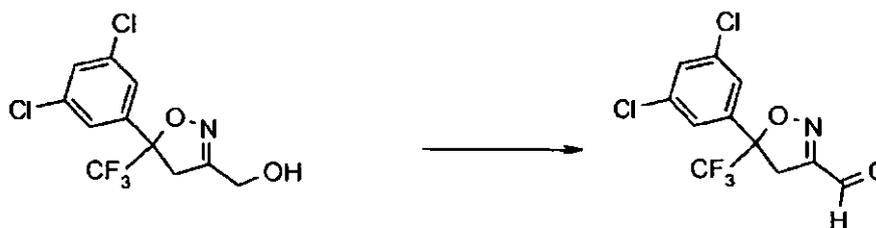
Una disolución de clorooximidoacetato de etilo (9,0 g, 59,1 mmoles) en acetato de etilo (30 ml) se añadió a la temperatura ambiente con una bomba de jeringa durante un período de 40 h a una suspensión de 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzeno (preparado según el documento WO 2005/085216) (9,5 g, 39,4 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (15,9 g, 189 mmoles) en acetato de etilo (85 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (ciclohexano/acetato de etilo; 4/1) para dar 8,9 de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,45 (m, 3H), 4,49 (q, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,59 (d, 1H), 1,40 (t, 3H).

#### Ejemplo 15.2: [5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-metanol



Se añadió borohidruro de litio (0,86 g, 39,7 mmoles) en porciones a la temperatura ambiente a una disolución de éster etílico del ácido 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carboxílico (8,8 g, 24,8 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y una pequeña cantidad de metanol (1,5 ml). Tras agitar durante 2 h a 40°C, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C, se volvió ácida con ácido clorhídrico 2N y se agitó durante 1 h. Se añadió carbonato de potasio sólido hasta que la mezcla de reacción se volvió ligeramente alcalina. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 7,98 g de un material blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,38-7,48 (m, 3H), 4,47 (d, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 1,93 (t, 1H).

#### Ejemplo 15.3: 5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carbaldehído



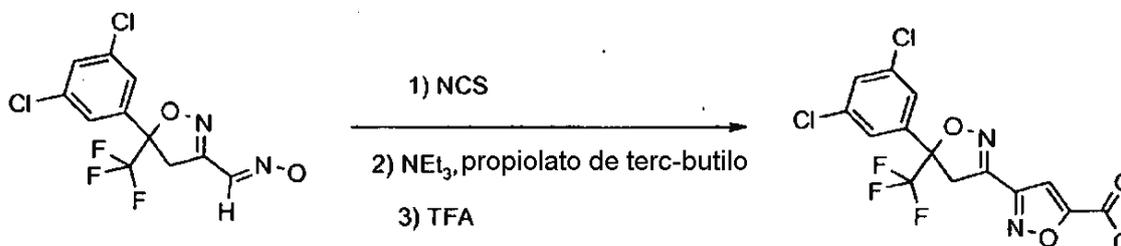
Se añadió dióxido de manganeso (17,7 g, 203 mmoles) a una disolución de [5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-metanol (7,98 g, 25,4 mmoles) en cloroformo (170 ml). Después de agitar durante 4 h a 60°C, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (ciclohexano /acetato de etilo; 3/1) para dar 4,1 g de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,93 (s, 1H) 7,42-7,48 (m, 3H), 3,88 (d, 2H), 3,50 (d, 1H).

#### Ejemplo 15.4: Oxima de 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carbaldehído



A una disolución de 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carbaldehído (2 g) en EtOH (4 ml) y H<sub>2</sub>O (2 gotas), se añadió NH<sub>2</sub>OH acuoso (50% en agua, 0,48 ml). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, después se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la disolución se agitó nuevamente, y se añadió más hidroxilamina (0,04 ml). Después de 3 horas, la reacción se paralizó mediante adición de agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 2,02 g de un sólido amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) mostró una mezcla de diastereoisómeros: 8,07 y 7,94 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 3,88 (d, 1H), 3,50 (d, 1H).

10 **Ejemplo 15.5: Ácido 5'-(3,5-dicloro-fenil)-5'-trifluorometil-4',5'-dihidro[3,3']biisoxazolil-5-carboxílico**



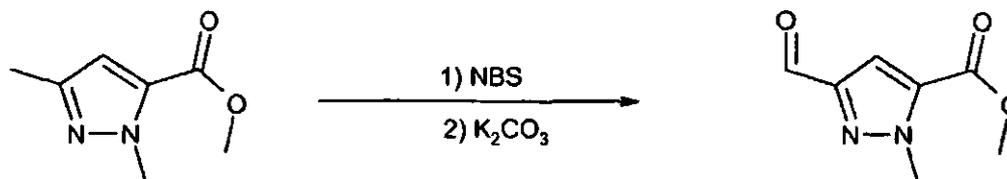
A una disolución de oxima de 5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-carbaldehído (500 mg) en dimetilformamida (10 ml), en argón a temperatura ambiente, se añadió N-clorosuccinimida (225 mg). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se paralizó entonces mediante adición de agua. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un residuo naranja que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una disolución de propionato de terc-butilo (2 ml) en cloroformo (10 ml) se añadió una disolución del residuo precedente en cloroformo (10 ml), a temperatura ambiente. Después se añadió trietilamina (0,3 ml). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, después se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 14 horas.

La reacción se paralizó entonces mediante adición de agua. Después de extraer con diclorometano, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (heptano/diclorometano; 1/0 hasta 1/1) para dar 393 mg de éster terc-butílico del ácido 5'-(3,5-dicloro-fenil)-5'-trifluorometil-4',5'-dihidro-[3,3']biisoxazolil-5-carboxílico como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,46 (m, 2H) 7,44-7,43 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 1,60 (s, 9H).

De forma similar al Ejemplo 14.2, el éster terc-butílico del ácido 5'-(3,5-dicloro-fenil)-5'-trifluorometil-4',5'-dihidro-[3,3']biisoxazolil-5-carboxílico (393 mg) se desprotegió con ácido trifluoroacético para dar el ácido 5'-(3,5-dicloro-fenil)-5'-trifluorometil-4',5'-dihidro-[3,3']biisoxazolil-5-carboxílico (331 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,65 (bs, 1H) 7,46 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 4,17 (d, 1H), 3,81 (d, 1H).

**Ejemplo 16.1: Éster metílico del ácido 5-formil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico**

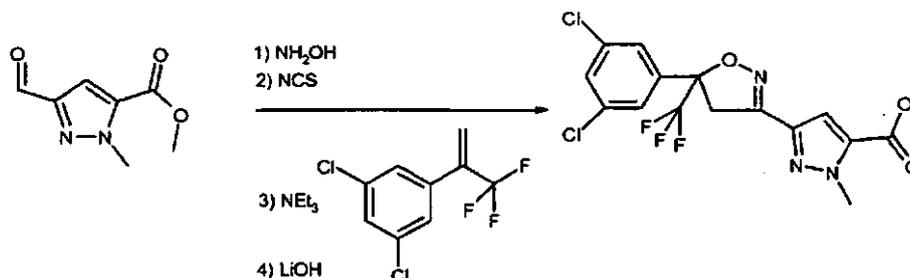


A una disolución de éster metílico del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (2 g) en tetracloruro de carbono (100 ml) en argón, se añadió N-bromosuccinimida (5 g). La mezcla de reacción se puso a reflujo en argón durante 10

minutos, después se añadió peróxido de benzoílo (75% en agua, 300 mg). Después de 1 hora a reflujo, se añadió más peróxido de benzoílo (75% en agua, 130 mg), y la reacción se puso a reflujo durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, y la disolución se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo amarillo que se disolvió entonces en agua (16 ml). A esta disolución se añadió  $K_2CO_3$  (500 mg) a la temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante una hora.

La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo, la fase acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl 1M. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (heptano/éter dietílico; 1/0 hasta 8/2) para dar éster metílico del ácido 5-formil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (210 mg) como un sólido blanco. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 9,94 (s, 1H) 7,30 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

**Ejemplo 16.2: Ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico**



A una disolución de éster metílico del ácido 5-formil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (210 mg) en etanol (10 ml), se añadió  $NH_2OH$  acuoso (50% en agua, 0,10 ml). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró para dar un sólido blanco que se disolvió entonces en dimetilformamida (4 ml). A esta disolución se añadió N-clorosuccinimida (180 mg). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Esta disolución se añadió lentamente a una disolución de 1,3-dicloro-5-(1-trifluorometil-vinil)-benceno (750 mg) (preparado según el documento WO 2005/085216) en dimetilformamida (6 ml). Cuando la adición estuvo terminada, se añadió trietilamina (0,2 ml). La disolución se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas, después la reacción se paralizó entonces mediante adición de agua. Después de extraer con éter dietílico, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (heptano/éter dietílico; 1/0 hasta 7/3) para dar 300 mg de éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,48 (m, 2H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,14 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (d, 1H).

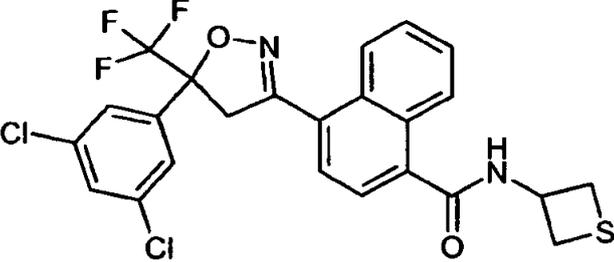
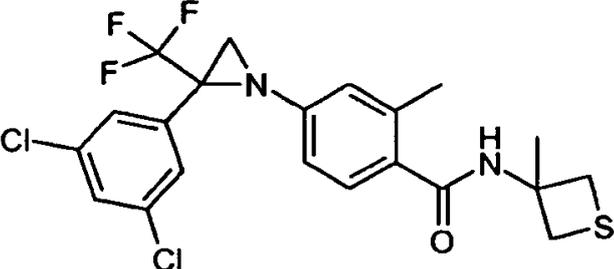
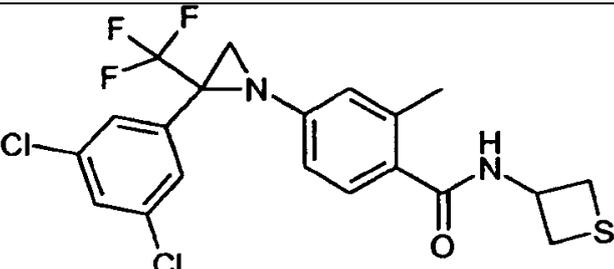
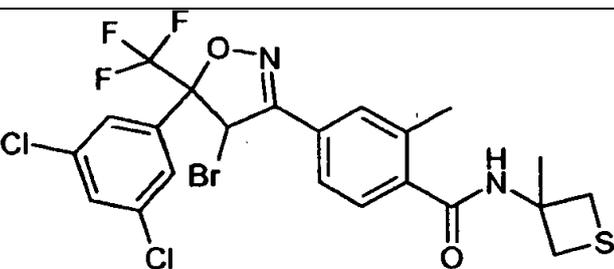
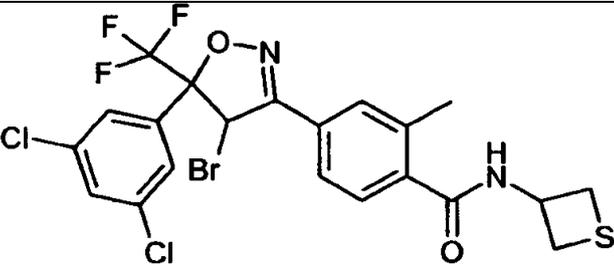
De forma similar al Ejemplo 7.2, se obtuvo ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico a partir de éster metílico del ácido 5-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,15 (d, 1H), 3,76 (s, 3H).

Tabla A: (\* significa compuesto de referencia)

La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A1		2,25	$[M+H]^+ = 538$	A

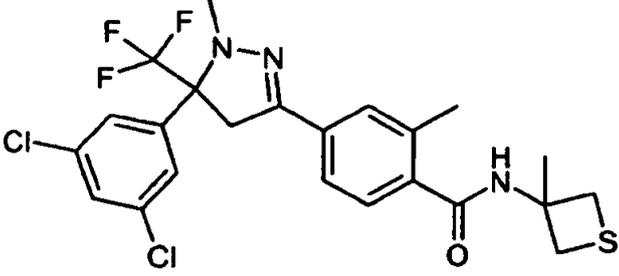
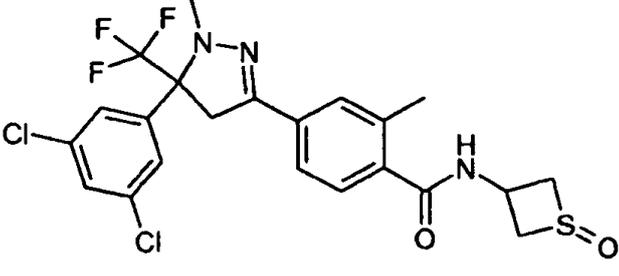
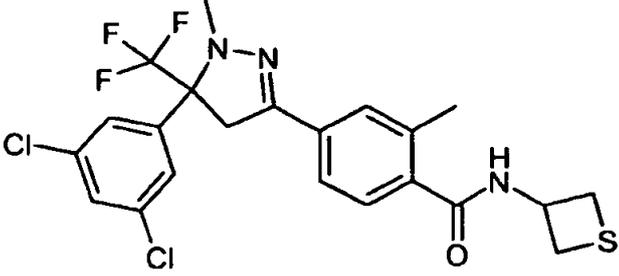
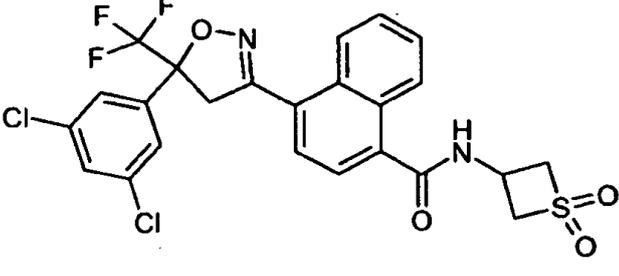
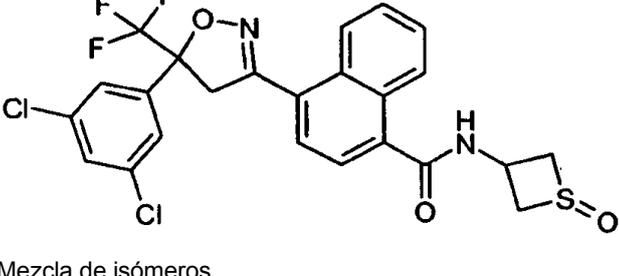
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A2		2,15	$[M+H]^+ = 524$	A
A3		1,98	$[M+H]^+ = 475$	D
A4		1,85	$[M+H]^+ = 461$	D
A5		2,06	$[M+H]^+ = 580$	E
A6		1,95	$[M+H]^+ = 566$	E

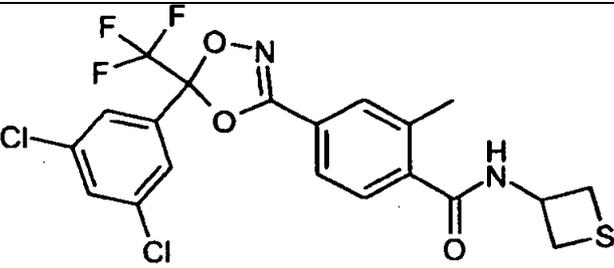
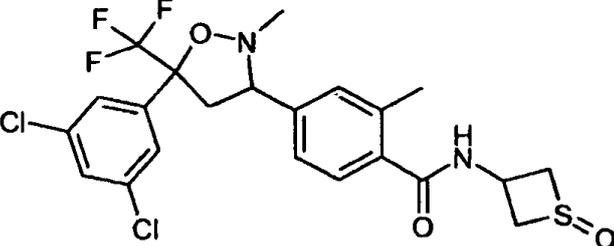
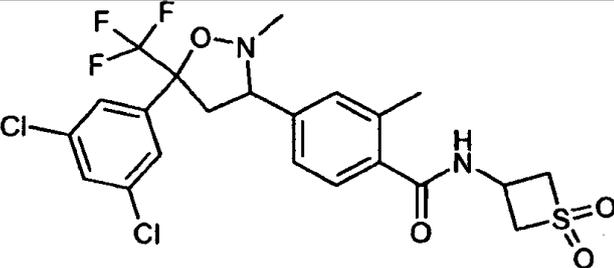
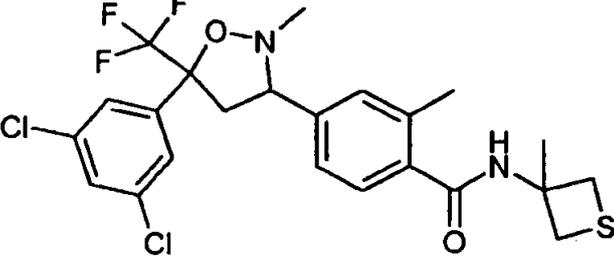
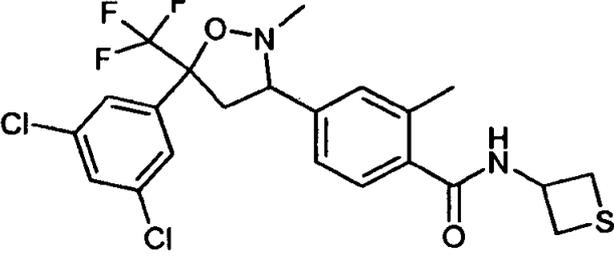
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A7*	<p>Isómero A</p>	2,05	$[M+H]^+ = 585$	E
A8	<p>Isómero B</p>	2,04	$[M+H]^+ = 585$	E
A9		1,87	$[M+H]^+ = 519$	E
A10	<p>Mezcla de isómeros</p>	1,55	$[M+H]^+ = 521$	E
A11		1,79	$[M+H]^+ = 505$	E

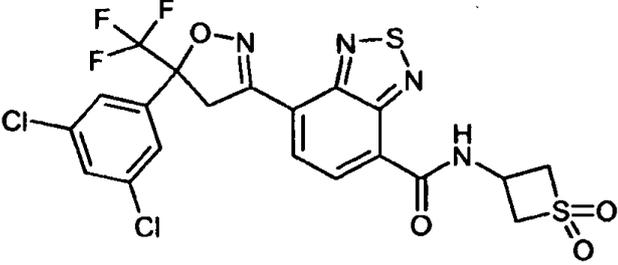
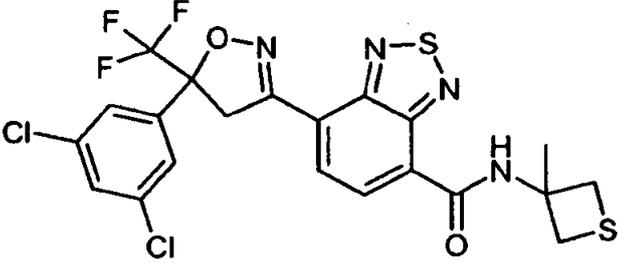
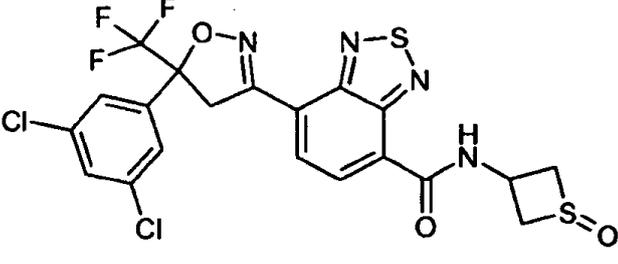
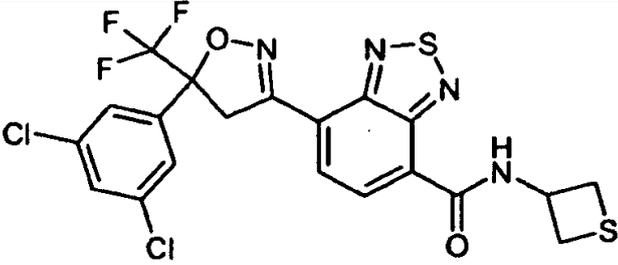
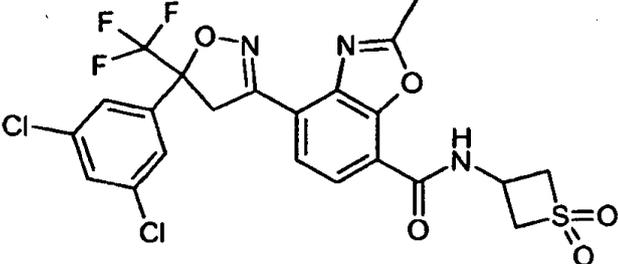
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A12		2,05	$[M+H]^+ = 516$	E
A13	 Mezcla de isómeros	1,7	$[M+H]^+ = 518$	E
A14		1,96	$[M+H]^+ = 502$	E
A15		2,11	$[M-H]^- = 555$	A
A16	 Mezcla de isómeros	2,05	$[M-H]^- = 539$	A

La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

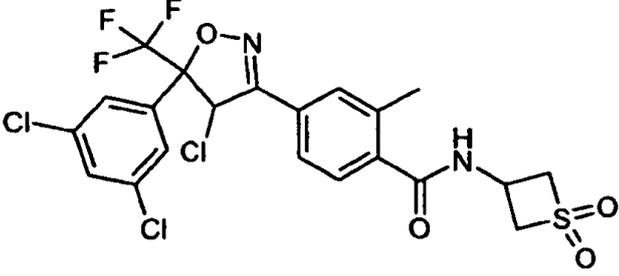
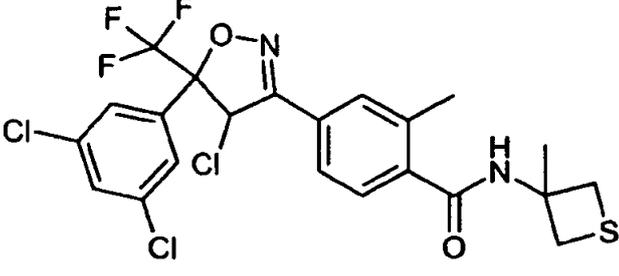
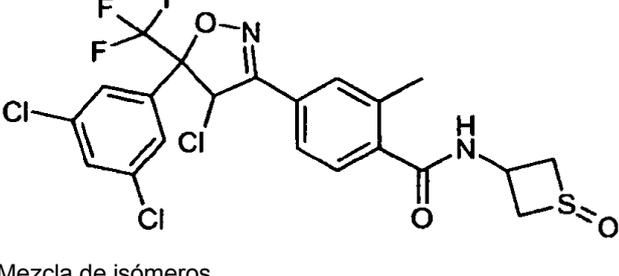
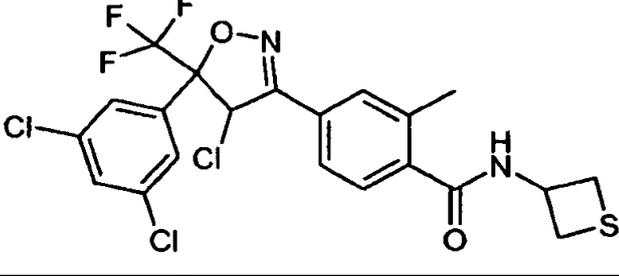
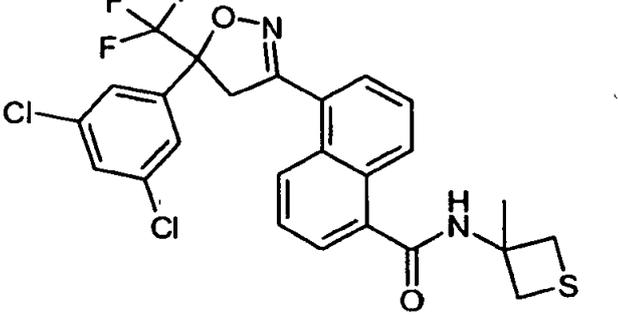
Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A17		2,20	$[M+H]^+ = 491$	A
A18	 Mezcla de isómeros	3,17	$[M+H]^+ = 520,1$	E
A19		3,51	$[M+H]^+ = 536,9$	E
A20		4,04	$[M+H]^+ = 518,9$	E
A21		3,86	$[M+H]^+ = 504,9$	E

La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

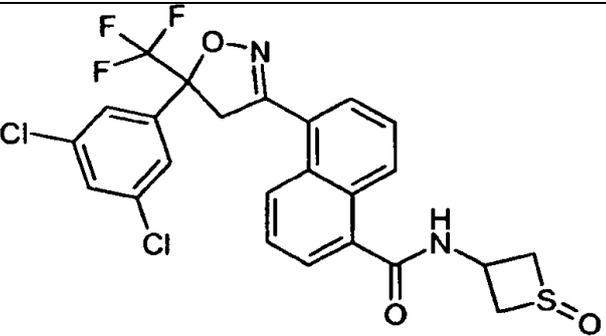
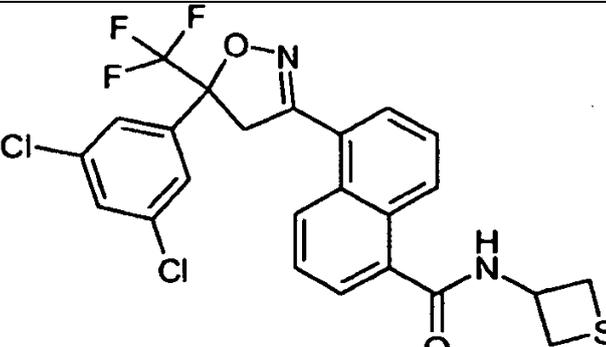
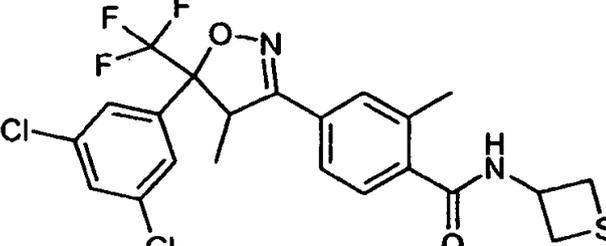
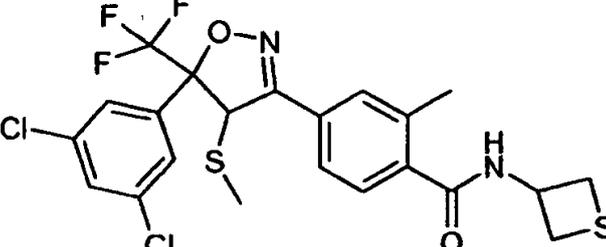
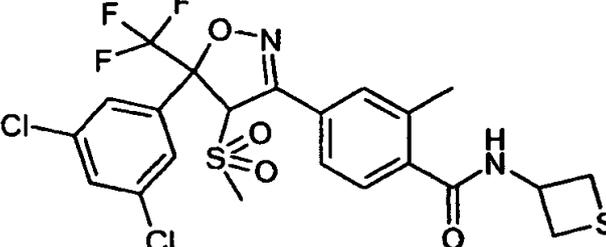
Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A22		5,52	$[M+H]^+ = 564$	E
A23		4,31	$[M+H]^+ = 547$	E
A24	 Mezcla de isómeros	3,18	$[M+H]^+ = 549$	E
A25		4,05	$[M+H]^+ = 533$	E
A26 *		3,47	$[M+H]^+ = 562$	C



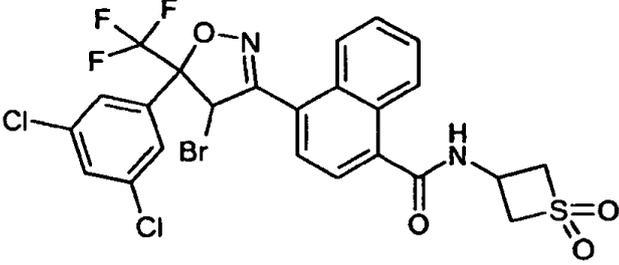
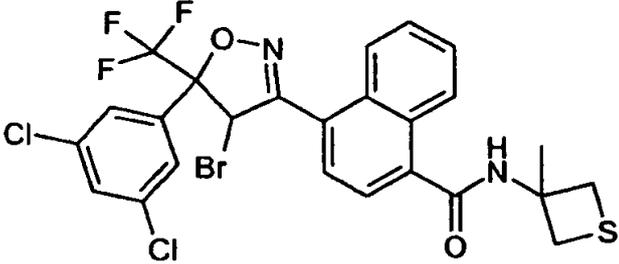
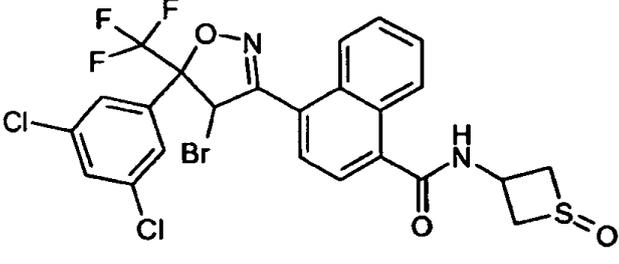
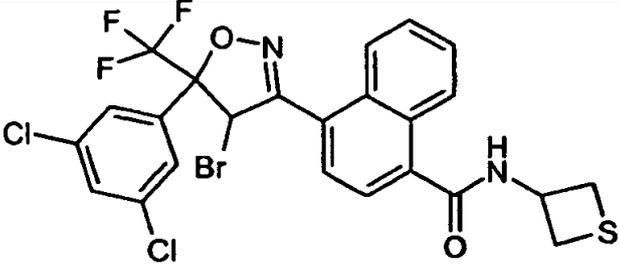
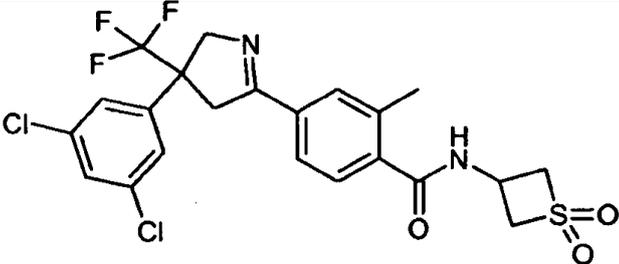
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A32		3,53	$[M+H]^+ = 555$	E
A33		4,06	$[M+H]^+ = 537$	E
A34	 Mezcla de isómeros	3,3	$[M+H]^+ = 539$	E
A35		3,91	$[M+H]^+ = 523$	E
A36		4,05	$[M+H]^+ = 539$	C

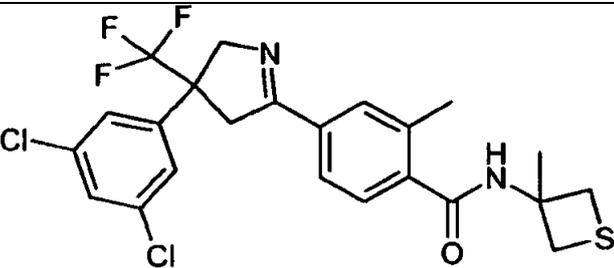
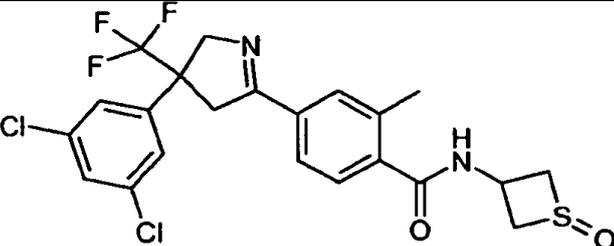
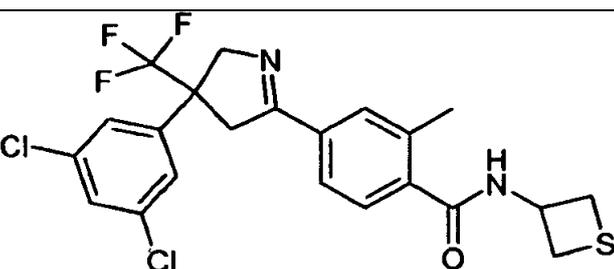
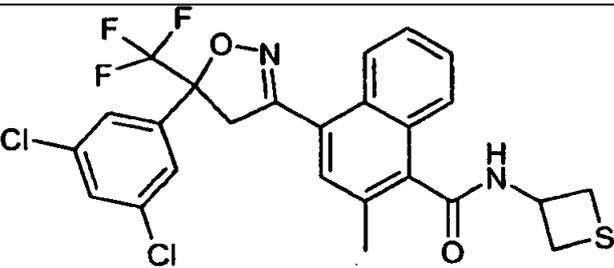
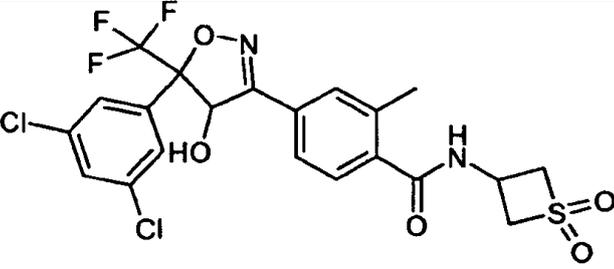
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A37	 <p>Mezcla de isómeros</p>	3,27	$[M+H]^+ = 540$	C
A38		3,87	$[M+H]^+ = 524$	C
A39		2,14	$[M+H]^+ = 547 / 549$	F
A40		2,16	$[M+H]^+ = 579 / 581$	F
A41		2,05	$[M+H]^+ = 565 / 567$	F

La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A42		2,06	$[M+H]^+ = 635 / 637$	E
A43		2,35	$[M+H]^+ = 617 / 619$	E
A44	 Mezcla de isómeros	1,94	$[M+H]^+ = 619 / 621$	E
A45		2,15	$[M+H]^+ = 603 / 605$	E
A46		3,04	$[M+H]^+ = 519,0$	C

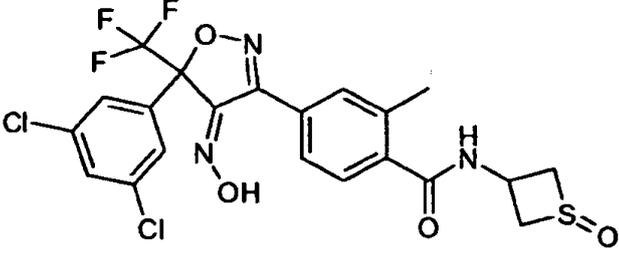
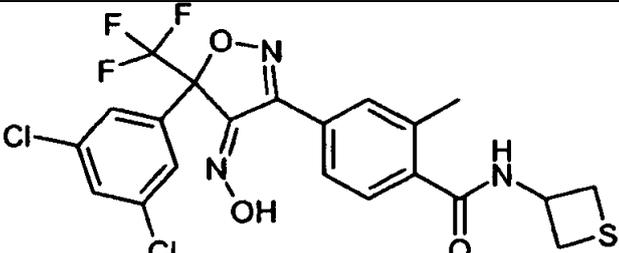
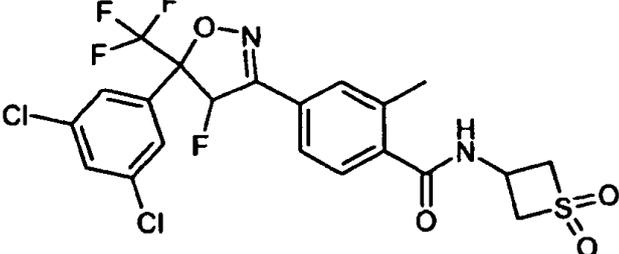
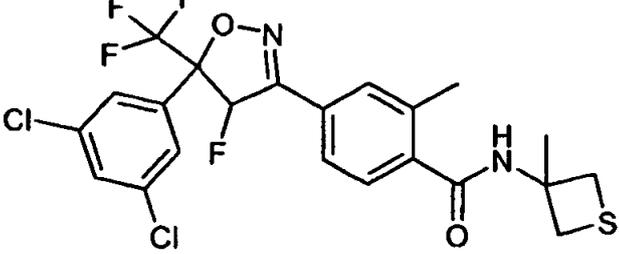
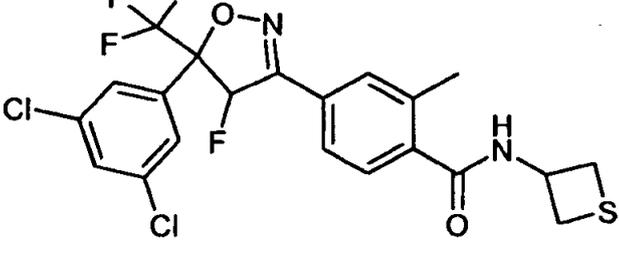
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A47		3,59	$[M+H]^+ = 501,0$	C
A48	 Mezcla de isómeros	2,82	$[M+H]^+ = 503,0$	C
A49		3,40	$[M+H]^+ = 487,0$	C
A50		2,23	$[M-H]^- = 603 / 605$	A
A51		2,43	$[M+H]^+ = 537$	B

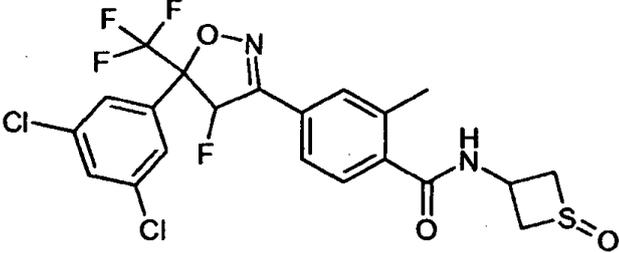
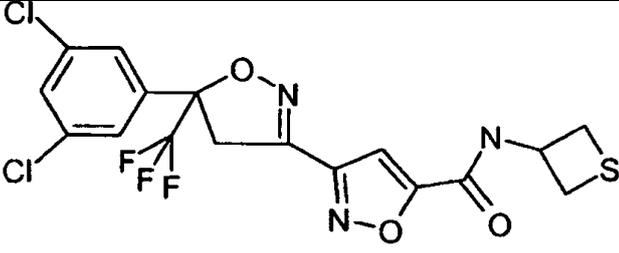
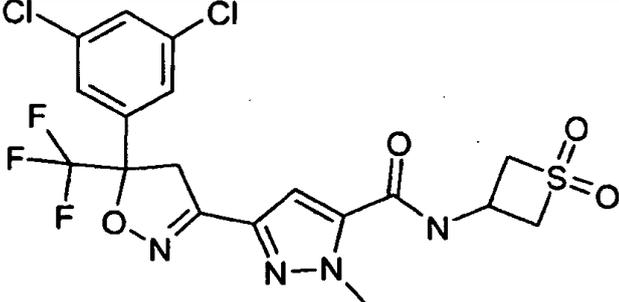
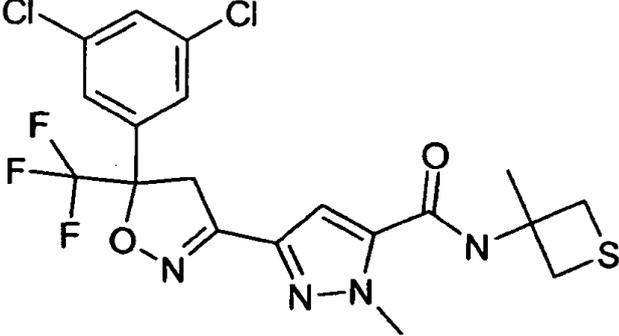
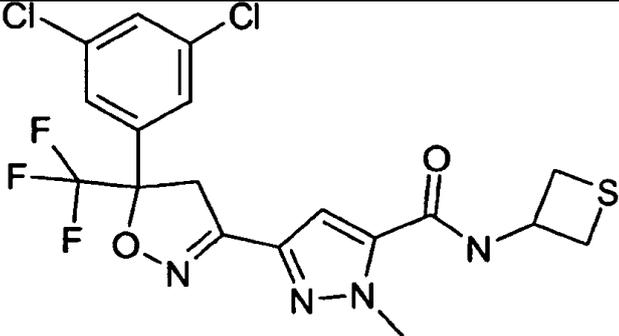
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A52		2,93	$[M+H]^+ = 519$	B
A53	 Mezcla de isómeros	2,17	$[M+H]^+ = 521$	B
A54		2,75	$[M+H]^+ = 505$	B
A55		2,6	$[M+H]^+ = 591$	B
A56		3,11	$[M+H]^+ = 532$	B

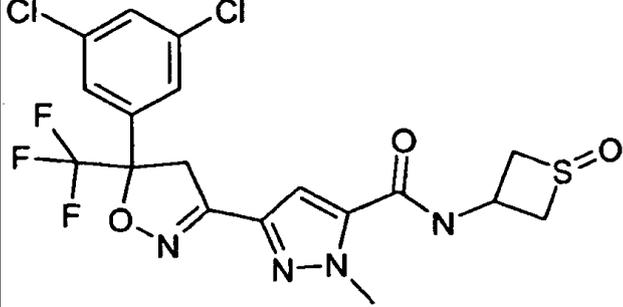
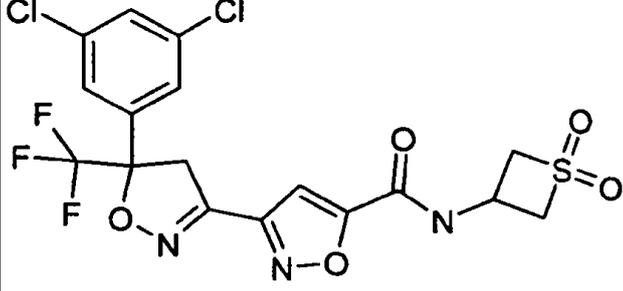
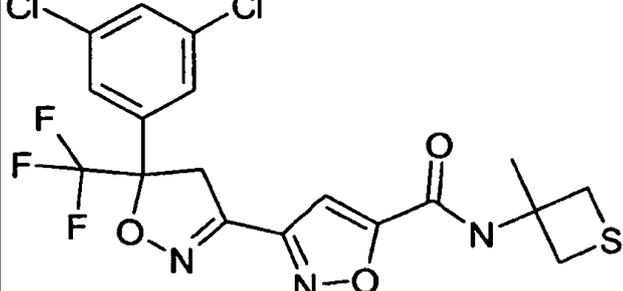
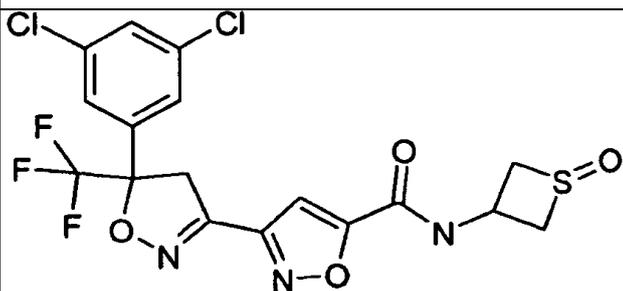
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A57	 <p>Mezcla de isómeros</p>	2,35	$[M+H]^+ = 534$	B
A58		2,94	$[M+H]^+ = 518$	B
A59		2,85	$[M+H]^+ = 580$	B
A60		3,4	$[M+H]^+ = 521$	B
A61		3,22	$[M+H]^+ = 507$	B

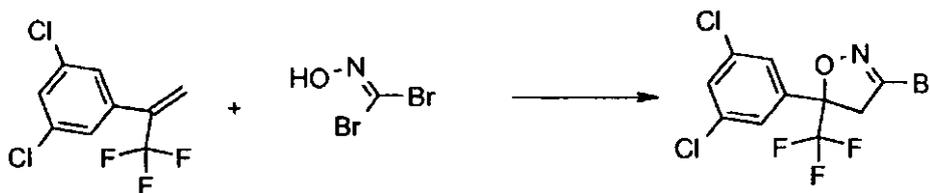
La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A62	 <p>Mezcla de isómeros</p>	2,55	$[M+H]^+ = 523$	B
A63		4,7	$[M+H]^+ = 466$	C
A64		3,36	$[M+H]^+ = 510,81$	C
A65		3,94	$[M+H]^+ = 492,87$	C
A66		3,82	$[M+H]^+ = 478,88$	C

La Tabla A proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, tiempo de retención, ion molecular y el método de LC-MS.

Comp. nº	Estructura	RT (min)	Ion molecular	Método LC-MS
A67		3,05	$[M+H]^+ = 494,87$	C
A68		4,48	$[M+H]^+ = 498$	C
A69		4,59	$[M+H]^+ = 479,95$	c
A70		4,13	$[M+H]^+ = 481,84$	C

**Ejemplo 17.1: 3-Bromo-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol**



5 A una disolución de dibromodioxima (6,23 g, Tetrahedron Lett., 1984, 487) en acetato de etilo (150 ml) se añadió 1,3-dicloro-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benceno (6,3 g, preparado según el documento WO 2005/085216) y bicarbonato de sodio (9,5 g). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 96 h. Se añadió agua,

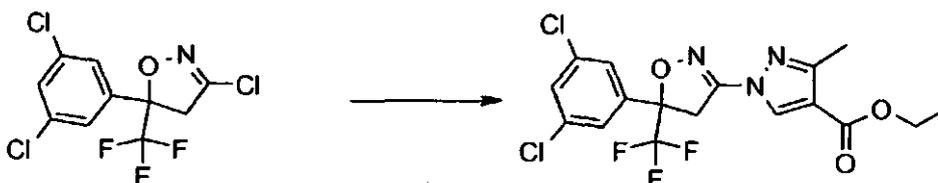
después las dos capas se separaron entonces. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco (6,23 g). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,47-7,43 (m, 3H), 3,95 (d, 1H), 3,58 (d, 1H).

**Ejemplo 17.2: 3-Cloro-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol**



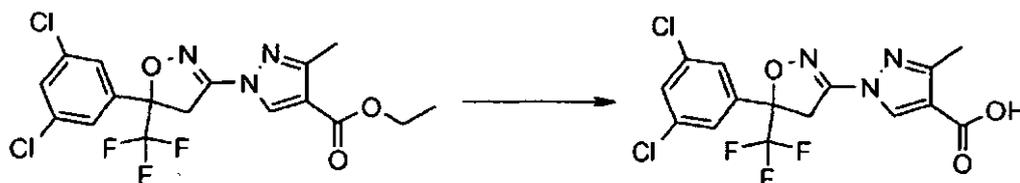
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) sobre cloruro de sodio para generar HCl gas seco. Éste se impulsó con argón para burbujear en una disolución de 3-bromo-5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol (182 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). La reacción se agitó toda la noche a la temperatura ambiente, después se añadieron agua y éter dietílico. Después, las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un residuo, que se recogió en ciclohexano y se filtró; el filtrado se concentró a vacío, después se secó a alto vacío para proporcionar un sólido blanco (132 mg). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,44-7,37 (m, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,50 (d, 1H).

**Ejemplo 17.3: Éster etílico del ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



A una disolución de 3-metil-4-etil éster pirazol (616 mg) en acetonitrilo (15 ml) en argón se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 160 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente con adición de 5 ml de tetrahidrofurano para ayudar a solubilizar el nucleófilo. Se añadieron lentamente 10 ml de la disolución resultante a una disolución de cloroisoxazolina (Ejemplo 17.2, 630 mg) en acetonitrilo (10 ml) a la temperatura ambiente. La disolución roja resultante se agitó a rt durante 30 min. Se añadieron nuevamente 5 ml de la disolución de sal sódica de pirazol, y la mezcla se agitó 1,5 horas adicionales. Se añadieron otros 0,2 ml de la disolución de sal sódica de pirazol y, después de 30 min., la reacción se paralizó añadiendo agua y diclorometano. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (desde c-Hex (100%) hasta c-Hex:EtOAc (80:20)) para proporcionar el intermedio del título (872 mg) como el regioisómero principal (junto con éster etílico del ácido 1-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,95 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,35 (t, 3H).

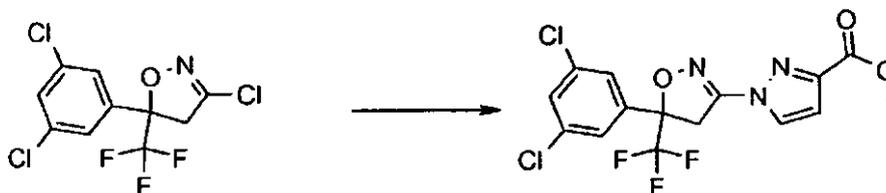
**Ejemplo 17.4: Ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



A una disolución de éster etílico del Ejemplo 17.3 (493 mg) en 10 ml de THF:agua (4:1) se añadió hidróxido de sodio (68 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir 2 ml de metanol. La reacción se agitó toda la noche antes de evaporar el disolvente a vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo antes de acidificarla. Después se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar una mezcla de ácidos regioisoméricos (224 mg, principal 3-metilico y secundario 5-metilico). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,5 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 1H),

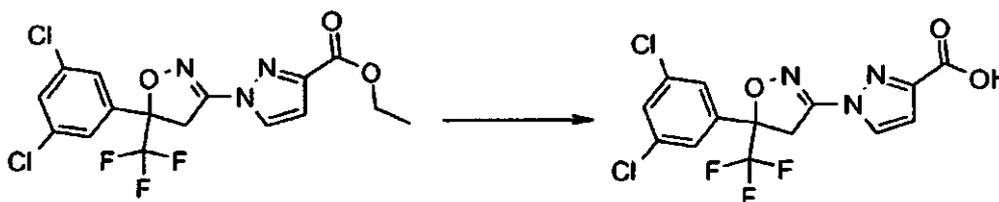
4,35 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

**Ejemplo 18.1: Éster metílico del ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico**



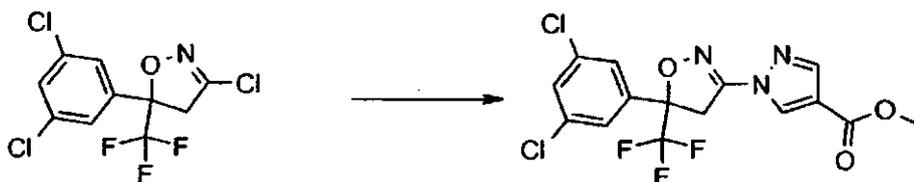
5 A una disolución de éster metílico del ácido pirazol-3-carboxílico (504 mg) en acetonitrilo (25 ml) en argón se añadió hidruro de sodio (160 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron gota a gota 15 ml de esta disolución a una disolución de cloroisoxazolina del Ejemplo 17.2 (630 mg) en acetonitrilo (10 ml). Después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; se añadieron nuevamente 10 ml de disolución pirazólica, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La reacción se paralizó añadiendo agua y diclorometano. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (desde c-Hex (100%) hasta c-Hex:EtOAc (80:20)), para proporcionar el intermedio del título (680 mg). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

**Ejemplo 18.2: Ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico**



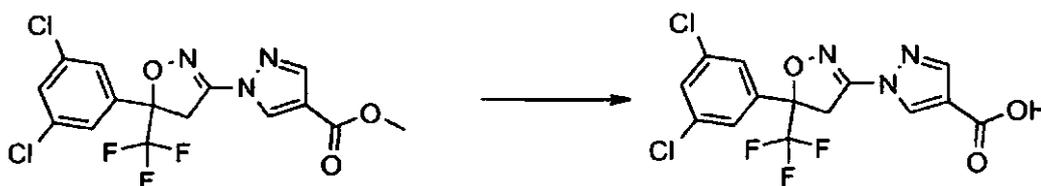
15 A una disolución de éster metílico del Ejemplo 18.1 (408 mg) en 5 ml de THF:agua (4:1) se añadió hidróxido de sodio (60 mg). La reacción se agitó 2 horas a la temperatura ambiente antes de evaporar el disolvente a vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo antes de acidificarla. Después se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el ácido del título (369 mg) como un sólido amarillento. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,10 (d, 1H).

**Ejemplo 19.1: Éster metílico del ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**



25 A una disolución de éster metílico del ácido pirazol-4-carboxílico (756 mg) en acetonitrilo (30 ml) en argón se añadió hidruro de sodio (240 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron gota a gota 15 ml de esta disolución a una disolución de cloroisoxazolina del Ejemplo 17.2 (630 mg) en acetonitrilo (10 ml). Después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; Se añadieron nuevamente 15 ml de disolución pirazólica, y la mezcla se agitó durante el fin de semana. La reacción se paralizó añadiendo agua y diclorometano. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (desde c-Hex (100%) hasta c-Hex:EtOAc (80:20)) para proporcionar el intermedio del título (810 mg) como un sólido amarillo. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,75 (s, 3H).

**Ejemplo 19.2: Ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico**



A una disolución de éster metílico del Ejemplo 19.1 (513 mg) en 12,5 ml THF:agua (4:1) se añadió hidróxido de sodio (75 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir 2 ml de metanol. La reacción se agitó toda la noche antes de evaporar el disolvente a vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo antes de acidificarla. Después se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el ácido del título (452 mg) como un sólido amarillo. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,00 (d, 1H).

### Ejemplo 19.3: Método C para preparar los compuestos de la invención a partir de un ácido carboxílico



A una disolución/suspensión del ácido carboxílico apropiado, por ejemplo, ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo 19.2, 98 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió la amina apropiada, por ejemplo, tietan-3-ilamina (sal del ácido trifluoroacético, 118 mg), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (80 mg) y trietilamina (0,125 ml). La mezcla resultante se agitó a rt toda la noche. Después se paralizó con ácido clorhídrico acuoso diluido. La capa orgánica se lavó con agua antes de secarla sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: desde c-Hex:EA (95:5) hasta c-Hex:EA (75:25)) para proporcionar el Compuesto n° B4 de la Tabla B (72 mg) como un sólido incoloro. P.f. 85-87°C.

Este método se usó para obtener:

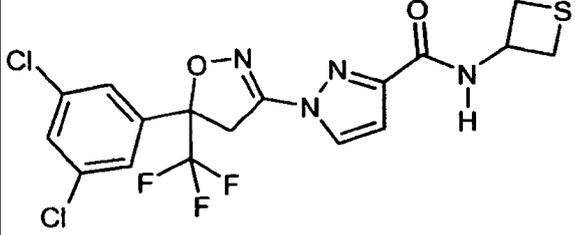
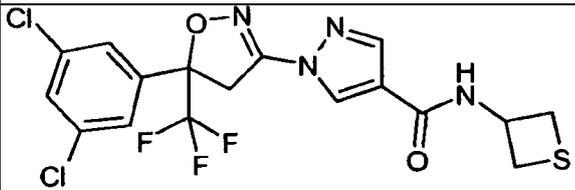
Compuestos n<sup>os</sup> B1, B2 de la Tabla B a partir de ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-3-metil (regioisómero 5-metílico)-1H-pirazol-4-carboxílico (preparación descrita en el Ejemplo 17.4),

Compuestos n<sup>os</sup> B3 de la Tabla B a partir de ácido 1-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico (preparación descrita en el Ejemplo 18.2),

Tabla B:

La Tabla B proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, puntos de fusión y datos de RMN <sup>1</sup> H.			
Comp. n°	Estructura	P.f.	RMN <sup>1</sup> H
B1		177-180°C	(CDCl <sub>3</sub> , 400 Mhz): 8,32 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,21 (br d, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,50 (s, 3H),
B2		77°C	(CDCl <sub>3</sub> , 400 Mhz): 7,78 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,15 (br d, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,85 (s, 3H),

La Tabla B proporciona compuestos de fórmula (I), su estructura, puntos de fusión y datos de RMN <sup>1</sup>H.

Comp. nº	Estructura	P.f.	RMN <sup>1</sup> H
B3		77-80°C	(CDCl <sub>3</sub> , 400 Mhz): 8,12 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (br d, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,50 (s, 3H),
B4		85-87°C	(CDCl <sub>3</sub> , 400 Mhz): 8,49 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,22 (br d, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,42 (m, 4H)

### Ejemplos biológicos

5 Este Ejemplo ilustra las propiedades insecticidas y acaricidas de los compuestos de fórmula (I). Los ensayos se realizaron de la siguiente manera:

*Spodoptera littoralis* (gusano foliar del algodón):

10 Se colocaron discos foliares de algodón en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm. Después de secar, los discos foliares se infestaron con 5 larvas L1. Se comprobó la mortalidad, el comportamiento con respecto a la alimentación y la regulación del crecimiento en las muestras, 3 días después del tratamiento (DAT).

15 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Spodoptera littoralis*: A1, A2, A5, A6, A7, A8, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A21, A22, A23, A24, A25, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A39, A40, A41A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A53, A54, A55, A59, A60, A61, A62.

*Heliothis virescens* (gusano cogollero del tabaco):

20 Se colocaron huevos (0 - 24 h de vida) en una placa de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial y se trataron con las disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en el pocillo 18 ppm) mediante pipeteado. Después de un periodo de incubación de 4 días, se comprobó la mortalidad de los huevos, la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento en las muestras.

25 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Heliothis virescens*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A18, A19, A21, A22, A24, A25, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A55, AA57, A58, A59, A60, A61, A62.

*Plutella xylostella* (polilla de dorso de diamante):

30 Una placa de microtitulación (MTP) de 24 pocillos con dieta artificial se trató con disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en el pocillo 18 ppm) mediante pipeteado. Después de secar, las MTP se infestaron con larvas L2 (7 - 12 por pocillo). Después de un periodo de incubación de 6 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento en las muestras.

35 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Plutella xylostella*: A1, A2, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A24, A25, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A57, A58, A59, A60, A61, A62, B3.

*Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz):

40 Una placa de microtitulación (MTP) de 24 pocillos con una dieta artificial se trató con disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en el pocillo 18 ppm) mediante pipeteado. Después de secar, las MTP se infestaron con larvas L2 (6 - 10 por pocillo). Después de un periodo de incubación de 5 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento en las muestras.

45 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Diabrotica balteata*: A1, A2, A5, A6, A7,

A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A21, A22, A24, A25, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A38, A39, A40, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A59, A60, A61, A62.

*Thrips tabaci* (trips de la cebolla):

5 Se colocaran discos foliares de girasol en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm. Después de secar, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de diversas edades. Después de un periodo de incubación de 7 días, se comprobó la mortalidad de las muestras.

10 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Thrips tabaci*: A1, A2, A5, A6, A7, A8, A10, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A21, A24, A25, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A39, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A53, A54, A57, A58, A59, A60, A61, A62.

*Tetranychus urticae* (ácaro bimaclado):

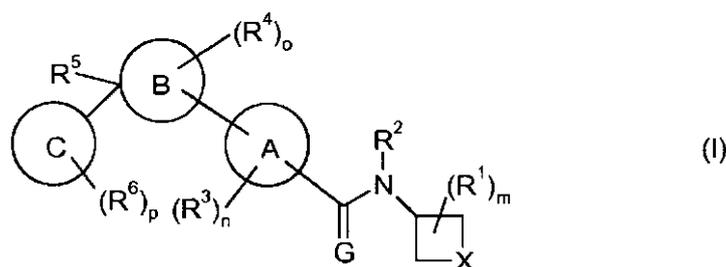
15 Se colocaran discos foliares de judía en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron las disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm. Después de secar, los discos foliares se infestaron con poblaciones de ácaros de diversas edades. Después de 8 días, se comprobó la mortalidad de los huevos, la mortalidad de las larvas y la mortalidad de los adultos en los discos.

20 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Tetranychus urticae*: A1, A2, A4, A5, A6, A7, A8, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A53, A54, A55, A57, A59, A60, A61, A62.

25 Los compuestos n<sup>os</sup> A26, A27, A28, A29, A36 y A56 de la Tabla A se ensayaron usando los mismos protocolos, y mostraron poco o ningún efecto sobre la mortalidad, comportamiento alimentario, o regulación del crecimiento en las condiciones de ensayo.

## REIVINDICACIONES

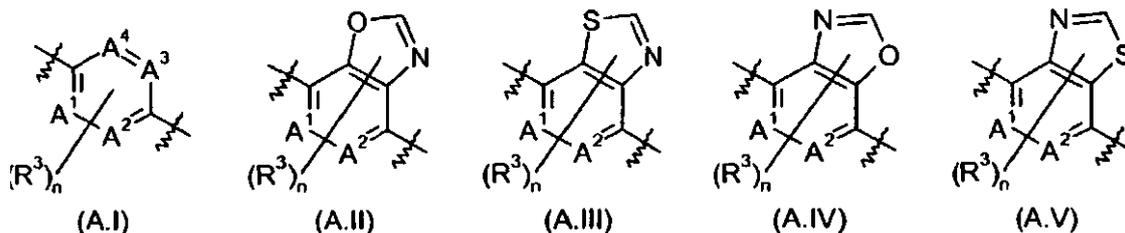
1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 A es arilo o heteroarilo;  
 B es un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado;  
 C es arilo o heteroarilo;  
 G es oxígeno o azufre;  
 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
- 10 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 o es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;  
 p es 1, 2, 3, 4 ó 5;
- cada R<sup>1</sup> es independientemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-;
- 15 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-;
- 20 cada R<sup>4</sup> es independientemente halógeno, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, o  
 si dos R<sup>4</sup> están unidos al mismo átomo de carbono, los dos R<sup>4</sup> forman juntos =O, =N-OR<sup>7</sup> o =CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;
- R<sup>5</sup> es haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
- 25 cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-tio-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfinilo-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, o haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-;
- X es S, SO, SO<sub>2</sub>, S(NR<sup>10</sup>) o SO(NR<sup>10</sup>);
- R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente el uno del otro, hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 30 R<sup>10</sup> es hidrógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-sulfonilo-, aril-alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- o aril-alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- en el que el resto arilo está sustituido con uno o tres R<sup>11</sup>, o heteroaril-alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- o heteroaril-alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- en el que el resto heteroarilo está sustituido con uno a tres R<sup>11</sup>, arilo o arilo sustituido con uno a cinco R<sup>11</sup>, o heteroarilo o heteroarilo sustituido con uno a cinco R<sup>11</sup>; y
- 35 cada R<sup>11</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-;
- o una sal o un N-óxido del mismo;

con la condición de que si A es un grupo de fórmula (A.I), (A.II), (A.III), (A.IV) o (A.V)



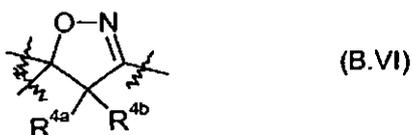
en las que

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son, independientemente entre sí, C-H o nitrógeno;

5 n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-

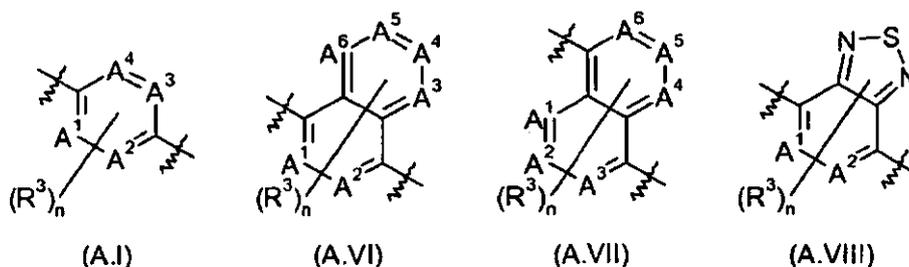
B no sea un grupo de fórmula (B.VI)



10

en la que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son ambos hidrógeno;

en la que A es un grupo de fórmula (A.I), (A.VI), (A.VII) o (A.VIII)



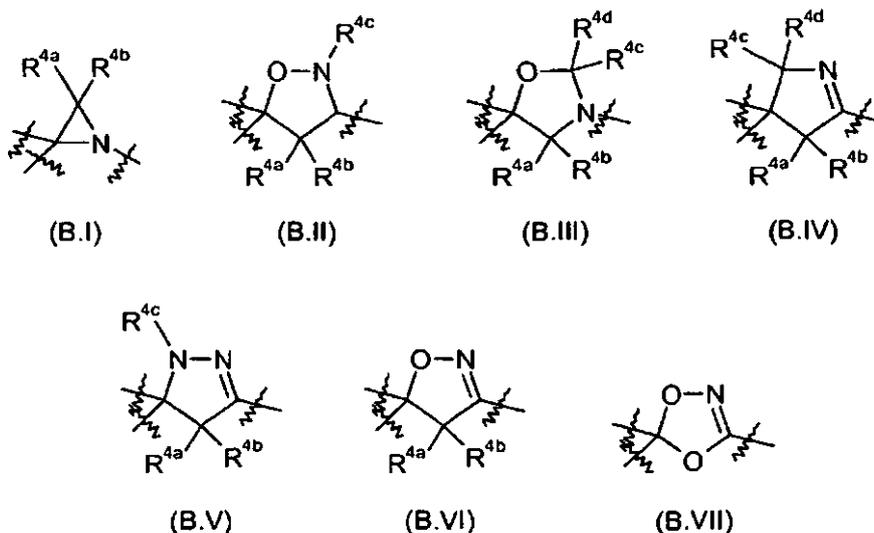
en las que

15 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup> y A<sup>6</sup> son, independientemente entre sí, C-H o nitrógeno;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, y

cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo-

20 en la que B es un grupo de fórmula (B.I), (B.II), (B.III), (B.IV), (B.V), (B.VI) o (B.VII)

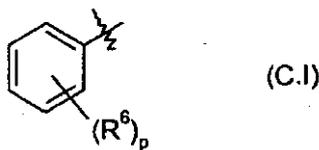


en las que

- 5  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$  son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , hidroxilo, alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-, o

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  y/o  $R^{4c}$  y  $R^{4d}$ , cuando están unidos al mismo átomo de carbono, forman juntos =O, N=OR<sup>7</sup> o =CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

en la que C es un grupo de fórmula (C.I)



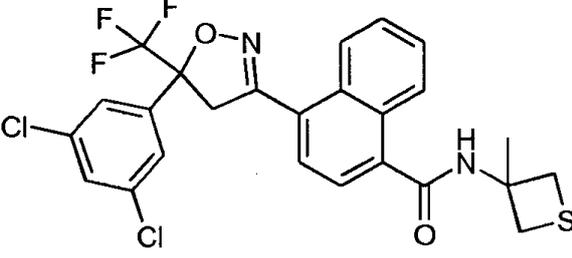
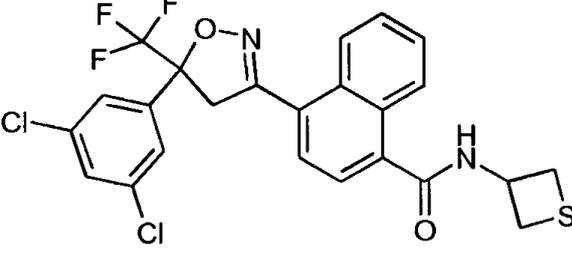
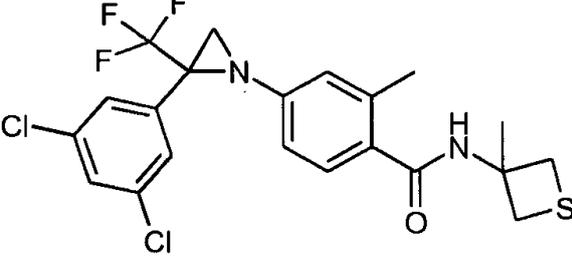
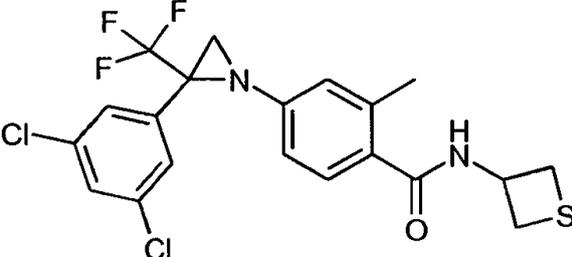
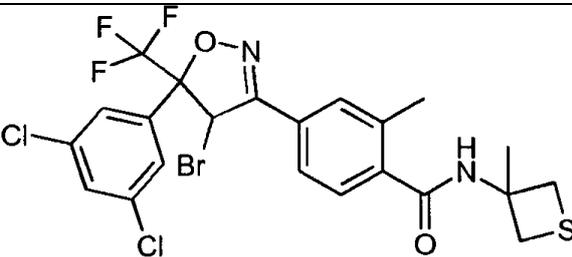
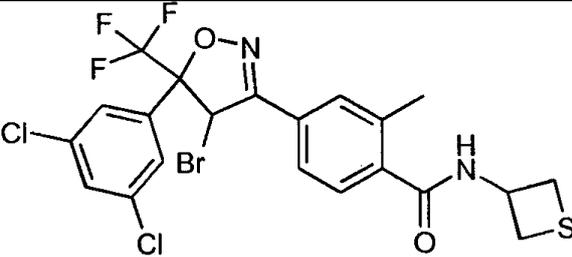
10 en la que

p es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

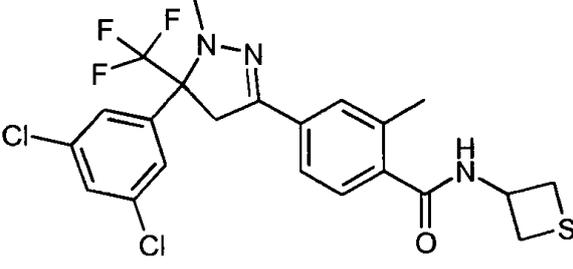
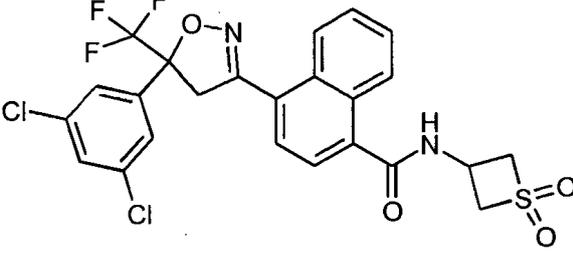
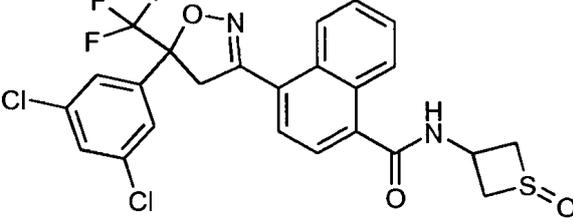
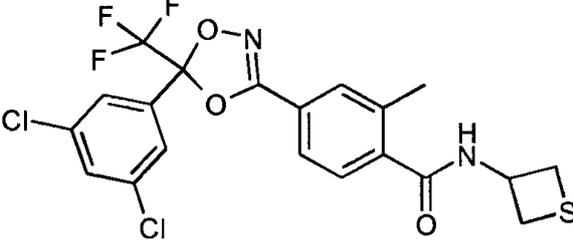
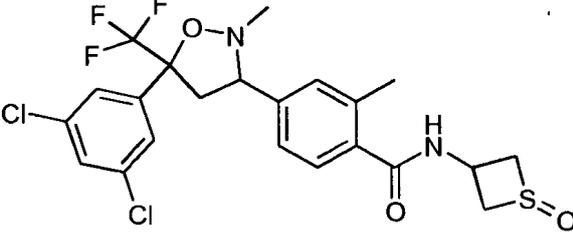
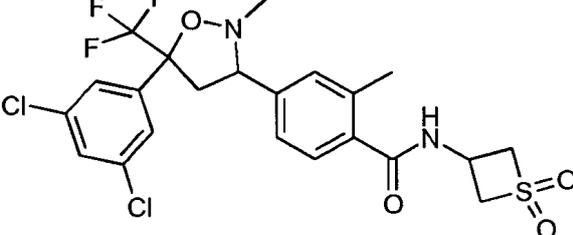
cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , haloalcoxi de  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ -carbonilo-, alquil  $C_1-C_8$ -tio-, haloalquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo- o haloalquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-.

- 15 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G es oxígeno.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R^1$  es independientemente metilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo- o metoxycarbonilo-.
- 20 5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^3$  es independientemente halógeno, ciano, alquilo de  $C_1-C_8$ , alquenilo de  $C_2-C_8$  o alcoxi de  $C_1-C_8$ .
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^5$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de  $C_1-C_8$ , haloalquilo de  $C_1-C_8$ , alcoxi de  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$ -tio-, alquil  $C_1-C_8$ -sulfinilo- o alquil  $C_1-C_8$ -sulfonilo-.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es S, SO o SO<sub>2</sub>.
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R^{11}$  es independientemente fluoro, cloro, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 1, 2 ó 3.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0, 1 ó 2.

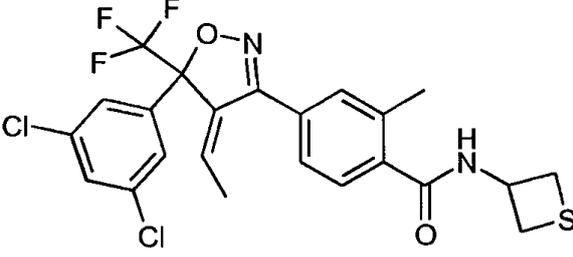
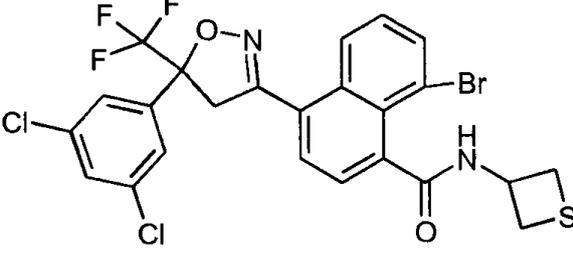
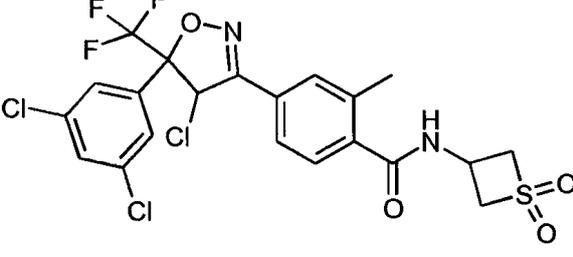
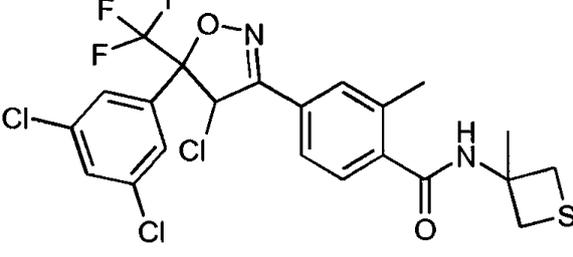
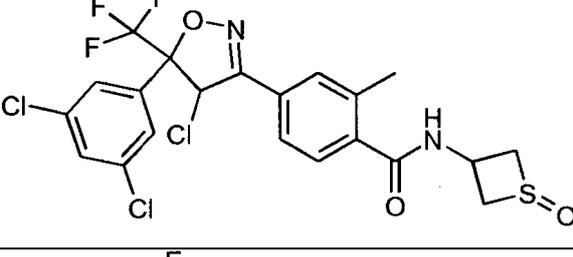
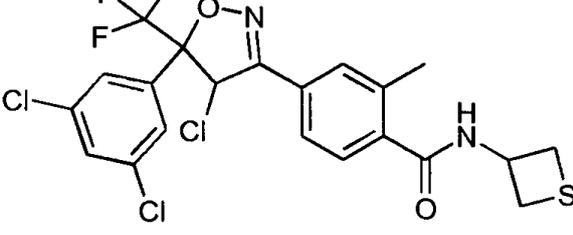
12. Un compuesto seleccionado de A1 a A6, A8 a A25, A30 a A35, A37 a A55, A57 a A70 y B1 a B4

Comp. nº	Estructura
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	

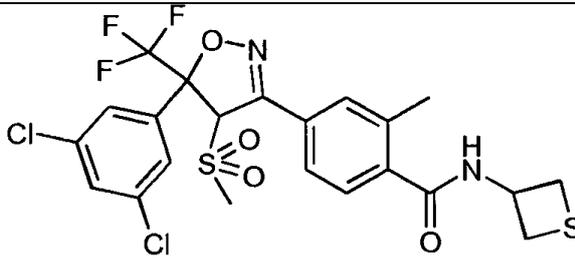
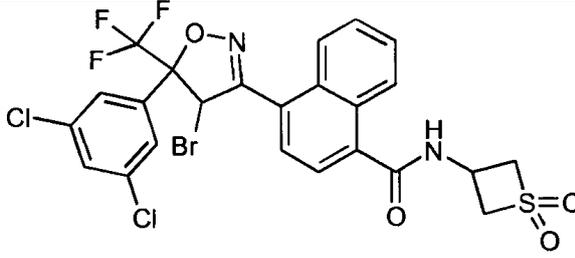
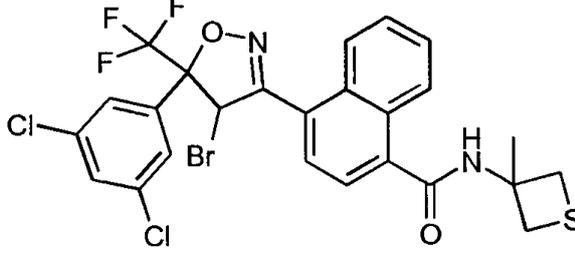
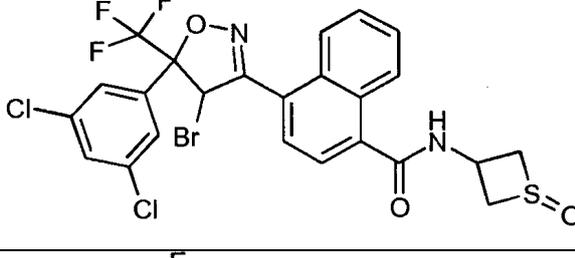
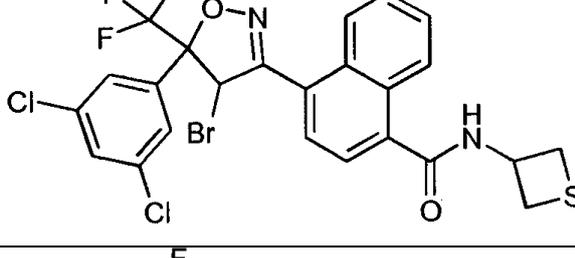
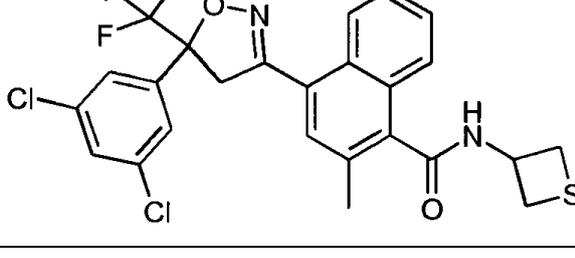
Comp. nº	Estructura
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	

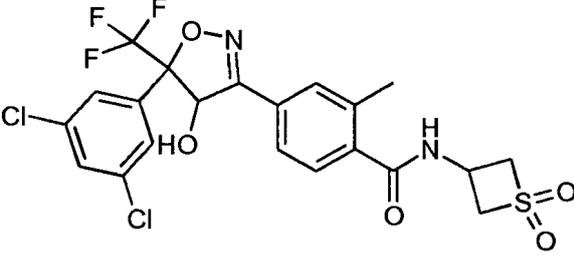
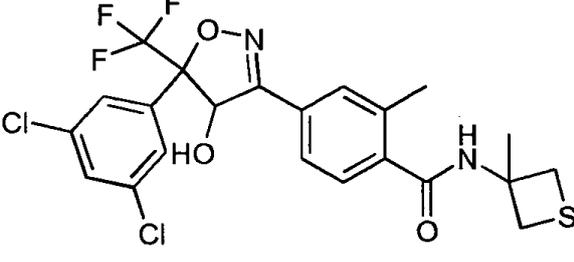
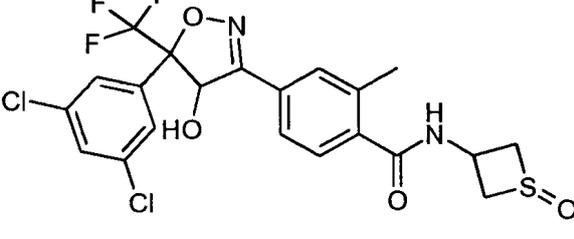
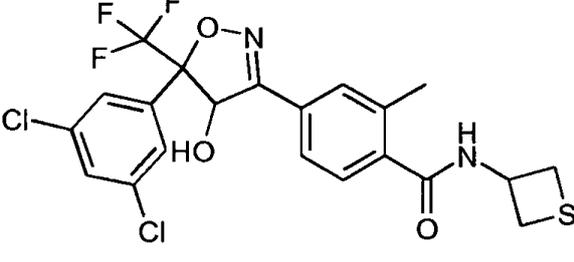
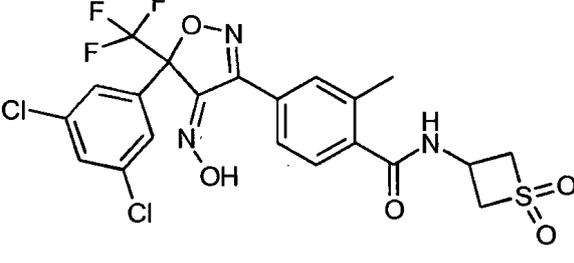
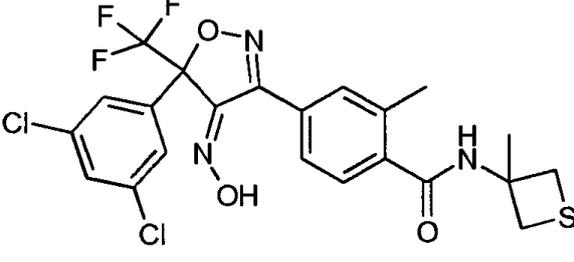
Comp. nº	Estructura
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	

Comp. n°	Estructura
A20	<chem>CN(C)CC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CCSC3</chem>
A21	<chem>CNCC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CCSC3</chem>
A22	<chem>CNCC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CC(=O)S(=O)C3</chem>
A23	<chem>CN(C)CC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CCSC3C4=CN=CN=S4</chem>
A24	<chem>CNCC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CC(=O)S(=O)C3C4=CN=CN=S4</chem>
A25	<chem>CNCC(c1ccc(C)cc1)COC(F)(F)F(c2cc(Cl)cc(Cl)c2)NC3CCSC3C4=CN=CN=S4</chem>

Comp. nº	Estructura
A30	
A31	
A32	
A33	
A34	
A35	

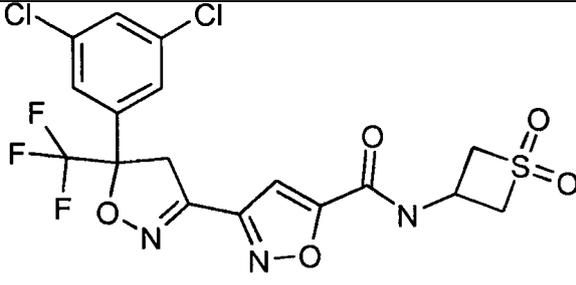
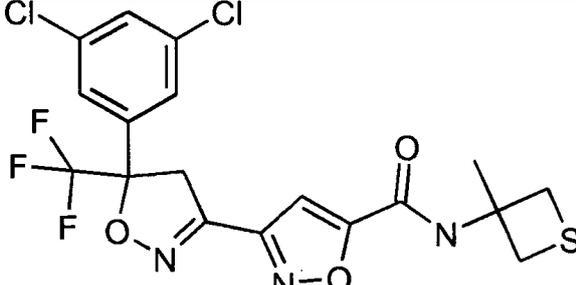
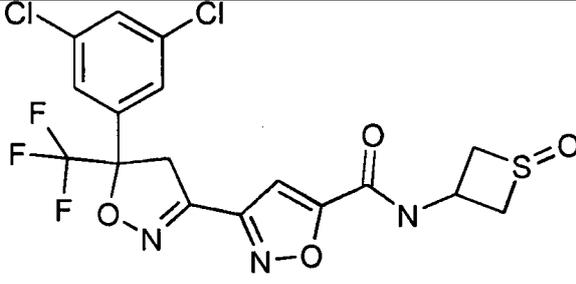
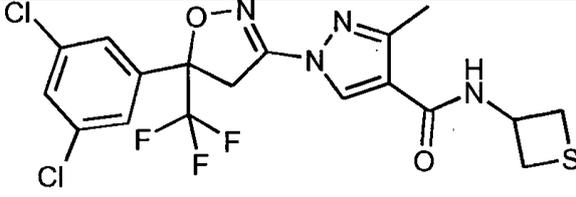
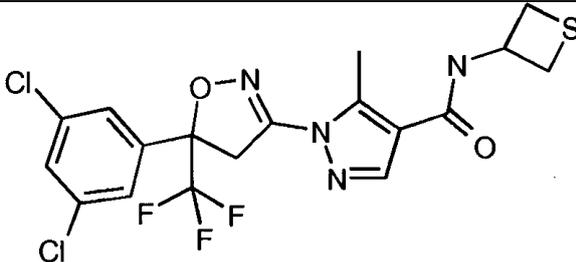
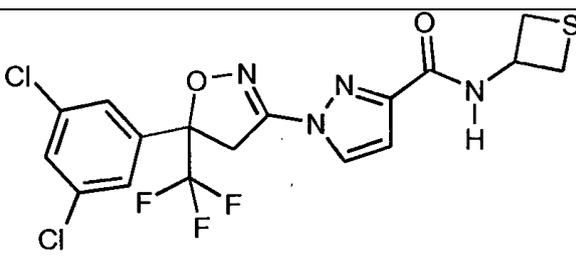
Comp. nº	Estructura
A36	
A37	
A38	
A39	
A40	

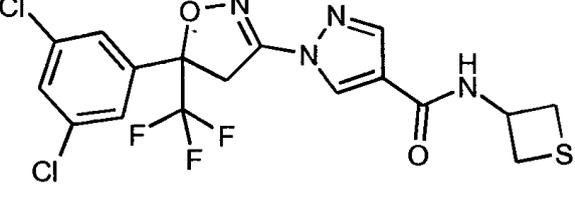
Comp. nº	Estructura
A41	
A42	
A43	
A44	
A45	
A50	

Comp. nº	Estructura
A51	
A52	
A53	
A54	
A55	
A56	

Comp. nº	Estructura
A57	
A58	
A59	
A60	
A61	
A62	

Comp. n°	Estructura
A63	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C1OC(=N)C1CC2=CN=O2C(=O)N3CCSC3</chem>
A64	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C1OC(=N)C1CC2=CN=CN2C(=O)N3CC(S(=O)(=O))CC3</chem>
A65	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C1OC(=N)C1CC2=CN=CN2C(=O)N3C(C)CCS3</chem>
A66	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C1OC(=N)C1CC2=CN=O2C(=O)N3CCSC3</chem>
A67	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c1C1OC(=N)C1CC2=CN=CN2C(=O)N3CC(S(=O)(=O))CC3</chem>

Comp. n°	Estructura
A68	
A69	
A70	
B1	
B2	
B3	

Comp. nº	Estructura
B4	

- 5 13. Un método para controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende aplicar a una plaga, a un lugar donde existe una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, una cantidad eficaz, desde el punto de vista insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida, de un compuesto de fórmula (I), según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y en el que el método no es un método terapéutico para el tratamiento del cuerpo humano o animal.
14. Una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad eficaz, desde el punto de vista acaricida, nematocida o molusquicida, de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, opcionalmente mezclado con uno o más principios activos adicionales.
- 10 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de plagas de insectos y/o invertebrados en o sobre animales.