

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 556**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10769306 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2426110**

54 Título: **Compuestos de pirazolil acrilonitrilo y usos de los mismos**

30 Prioridad:

29.04.2009 CN 200910083205

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

05.02.2014

73 Titular/es:

**SINOCHEM CORPORATION (50.0%)
28 Fuxingmennei Dajie Xicheng District
Beijing 100031, CN y
SHENYANG RESEARCH INSTITUTE OF
CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LI, BIN;
YU, HAIBO;
ZHANG, HONG;
CHENG, YAN;
LUO, YANMEI;
WANG, LIZENG;
WU, HONGFEI y
XU, MAN**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 441 556 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolil acrilonitrilo y usos de los mismos

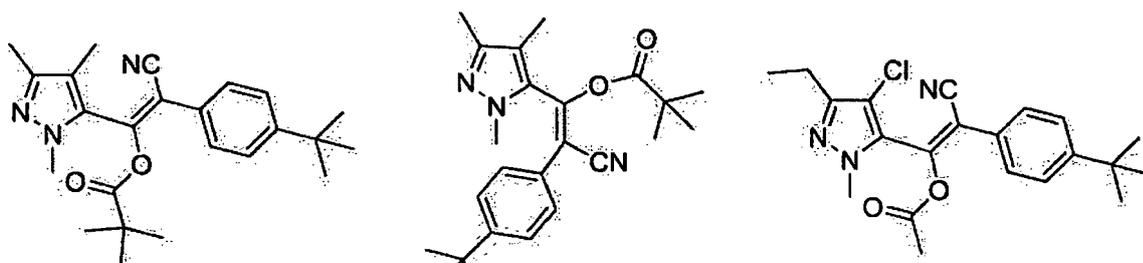
5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a insecticidas o acaricidas, específicamente a un tipo de compuesto de pirazolil acrilonitrilo y usos de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Puesto que las plagas de insectos o ácaros se harán resistentes a insecticidas o acaricidas usados durante un período de tiempo, es necesario inventar continuamente compuestos y composiciones nuevos con actividad insecticida y/o acaricida mejorada. De forma simultánea, con las crecientes demandas de productos agrícolas y animales, así como también la sensibilización sobre la protección del medio ambiente, los insecticidas o acaricidas novedosos rentables y respetuosos del medio ambiente se requieren constantemente.

[0003] Algunos compuestos de 1-metil pirazolil acrilonitrilo y los usos de los mismos se desvelaron en el documento CN1763003A, documento JP2003201280A, documento JP2003206281A y documento CN101367784A. El compuesto KC₁ mostró buena actividad insecticida y acaricida en el documento JP2003206280A. El mismo se ha comercializado como un acaricida con el nombre común de cienopirafeno, cuyo compuesto estereoisomérico KC₂ también se desveló. El compuesto KC₃ mostró una mortalidad de más del 80% frente a la araña roja a 400 ppm en el documento CN101367784A.



25 KC₁ (cienopirafeno, configuración E) KC₂ (configuración Z) KC₃

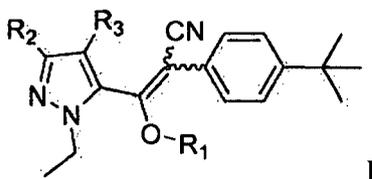
[0004] Ni la preparación de compuestos de 2-fenil o fenil-3-(1-etil pirazolil) acrilonitrilo sustituidos, ni sus actividades insecticidas o acaricidas se describen en el estado de la técnica.

30 Descripción resumida de la invención

[0005] El propósito de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de pirazolil acrilonitrilo, y sus aplicaciones para combatir insectos o ácaros en agricultura, silvicultura o salud pública.

[0006] La descripción detallada de la presente invención es como se indica a continuación:

[0007] La presente invención proporciona un compuesto de pirazolil acrilonitrilo como se representa por la fórmula general I:



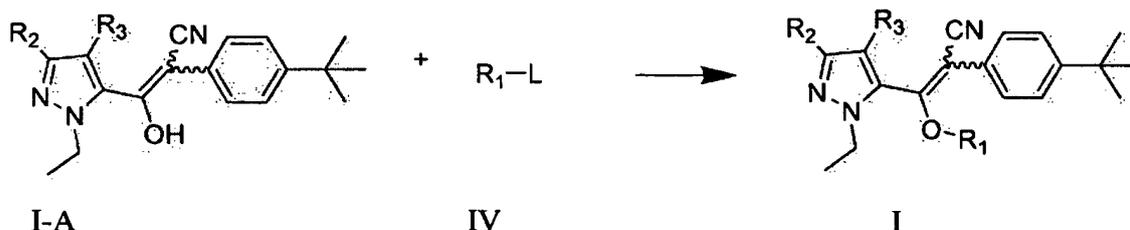
En la cual:

- 45 R₁ se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₂, alquenoiloxi C₃-C₅ alquilo C₁-C₂, alquinoiloxi C₃-C₅ alquilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₄ alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₅-carbonilo, cicloalquil C₃-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₅-carbonilo o alquiltio C₁-C₅-carbonilo;
 R₂ se selecciona entre Cl o metilo;
 R₃ se selecciona entre H, metilo, CN, NO₂ o halógeno;

anteriores.

[0014] La adición de una base adecuada es ventajosa para la reacción. La base adecuada puede seleccionarse entre una base orgánica, tal como trietilamina, *N,N*-dimetilanimilina, piridina, 2-metil-piridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 5-etil-2-metilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, 3,5-dimetilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, quinolina, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico, o una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico.

[0015] Cuando R_1 es distinto de hidrógeno, los compuestos de fórmula general I en la presente invención pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento:



[0016] L representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o *p*-toluenosulfonato.

[0017] Los compuestos de fórmula general I-A y IV (tales como haluro o sulfonato de alquilo y haluro de acilo, que pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos desvelados en *Synthesis*, (11), 942-4; 1982 y *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(5), 849-52; 1986) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado para producir los compuestos de fórmula general I a una cierta temperatura de -10 °C al punto de ebullición, durante 30 minutos a 48 horas.

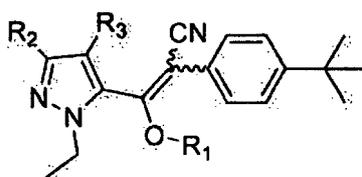
[0018] El disolvente adecuado puede seleccionarse entre tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

[0019] La adición de una base adecuada es ventajosa para la reacción. La base adecuada puede seleccionarse entre una base orgánica, tal como trietilamina, *N,N*-dimetilanimilina, piridina, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico, o una base orgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico.

[0020] En los compuestos de fórmula general I que tienen el doble enlace ilustrado, los estereoisómeros denominados isómero Z (los sustituyentes CN y OR_1 están en el mismo lado del doble enlace) e isómero E (los sustituyentes CN y OR_1 están en lados diferentes), pueden presentarse de acuerdo con las diferentes condiciones de reacción o materiales de partida. Puede obtenerse un determinado estereoisómero como producto principal o un producto de configuración sencilla, seleccionando los materiales de partida adecuados o controlando las condiciones de reacción. También puede obtenerse un producto de configuración sencilla aislando el producto en bruto a través de cromatografía en columna, recristalización u otros procedimientos de aislamiento. Los estereoisómeros estructurales se caracterizaron por análisis de difracción de rayos X, RMN u otros procedimientos analíticos.

[0021] Algunos compuestos y sus estereoisómeros se caracterizaron por análisis de difracción de rayos X. Un compuesto de ensayo se disolvió en un disolvente determinado y el cristal se produjo con la evaporación del disolvente lentamente a temperatura ambiente. Un cristal de tamaño adecuado se seleccionó para la difracción de rayos X en un difractómetro BRUKER SMART 1000 CCD. Los datos de difracción se recogieron a 293(2) K, y $MoK\alpha$ (λ 0,71073 Å) como llegada de radiación en $2,01^\circ < \theta < 25,03^\circ$, ω - 2θ como modo de exploración. Los datos de intensidad de difracción de rayos X se corrigieron mediante el factor Lp y la absorbancia conocida. La estructura se resolvió por el método directo y se refinó por el método de mínimos cuadrados con matriz diagonal por bloques. Los átomos distintos de hidrógeno se determinaron por síntesis de Fourier. Los átomos de hidrógeno se determinaron por procedimiento teórico y participaron en el cálculo de los factores de estructura. Todos los cálculos se implementaron por el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R, wR y por último la estructura molecular.

[0022] La Tabla 1 muestra las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de la fórmula general I:

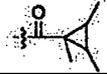
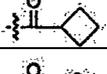
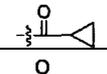
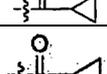
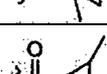
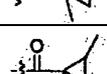
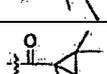
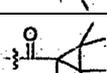
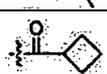
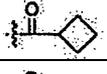
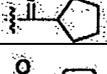
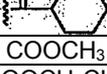
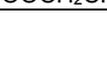


I

Tabla 1

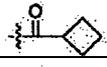
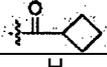
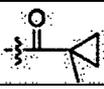
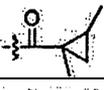
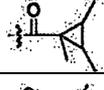
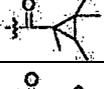
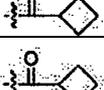
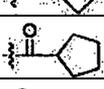
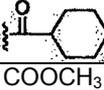
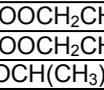
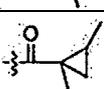
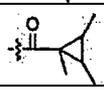
Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Apariencia (p.f.(°C))
1	H	CH ₃	H		sólido de color amarillo (70-72 °C)
2	CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H		
3	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H		
4	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H		
5.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	Z	sólido de color blanco (92-93 °C)
5.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	E	sólido de color blanco (121-123 °C)
6.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	Z	aceite de color amarillo
6.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	E	aceite de color amarillo
7.1		CH ₃	H	Z	aceite de color amarillo
7.2		CH ₃	H	E	aceite de color amarillo
8		CH ₃	H		
9		CH ₃	H		
10		CH ₃	H		
11		CH ₃	H		
12		CH ₃	H		
13.1		CH ₃	H	Z	aceite de color amarillo
13.2		CH ₃	H	E	aceite de color amarillo
14		CH ₃	H		
15		CH ₃	H		
16	COOCH ₃	CH ₃	H		
17.1	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	Z	sólido de color blanco (96-97 °C)
17.2	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	E	aceite de color amarillo
18	COOCH(CH ₃)CH ₃	CH ₃	H		
19	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H		
20	H	Cl	H		
21	CH ₂ OCH ₃	Cl	H		
22	CH ₂ OHCH ₂ CH ₃	Cl	H		
23	CH ₂ CH ₂ OH	Cl	H		
24	COC(CH ₃) ₃	Cl	H		
25	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	H		
26		Cl	H		
27		Cl	H		

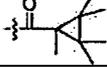
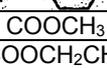
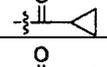
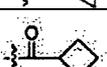
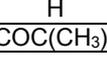
ES 2 441 556 T3

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Apariencia (p.f.(°C))
28		Cl	H		
29		Cl	H		
30		Cl	H		
31		Cl	H		
32		Cl	H		
33		Cl	H		
34		Cl	H		
35	COOCH ₃	Cl	H		
36	COOCH ₂ CH ₃	Cl	H		
37	COOCH(CH ₃)CH ₃	Cl	H		
38	COOC(CH ₃) ₃	Cl	H		
39	H	CH ₃	CH ₃		sólido de color amarillo (86-88 °C)
40.1	CH ₂ OH ₃	CH ₃	CH ₃		
40.2	CH ₂ OH ₃	CH ₃	CH ₃	E	
41	CH ₂ OH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃		
42.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	Z	aceite de color amarillo
42.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	E	aceite de color amarillo
43.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Z	aceite de color amarillo
43.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	E	aceite de color amarillo
44.1		CH ₃	CH ₃	Z	aceite de color amarillo
44.2		CH ₃	CH ₃	E	aceite de color amarillo
45		CH ₃	CH ₃		
46		CH ₃	CH ₃		
47		CH ₃	CH ₃		
48		CH ₃	CH ₃		
49		CH ₃	CH ₃		
50.1		CH ₃	CH ₃	Z	aceite de color amarillo
50.2		CH ₃	CH ₃	E	aceite de color amarillo
51		CH ₃	CH ₃		
52		CH ₃	CH ₃		
53	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃		
54.1	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Z	aceite de color amarillo

ES 2 441 556 T3

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Apariencia (p.f.(°C))
54.2	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	E	aceite de color amarillo
55	COOCH(CH ₃)CH ₃	CH ₃	CH ₃		
56	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃		
57	H	Cl	CH ₃		
58	CH ₂ OH ₃	Cl	CH ₃		
59	CH ₂ OH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃		
60	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	CH ₃		
61	COC(CH ₃) ₃	Cl	CH ₃		
62	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃		
63		Cl	CH ₃		
64		Cl	CH ₃		
65		Cl	CH ₃		
66		Cl	CH ₃		
67		Cl	CH ₃		
68		Cl	CH ₃		
69		Cl	CH ₃		
70		Cl	CH ₃		
71		Cl	CH ₃		
72	COOCH ₃	Cl	CH ₃		
73	COOCH ₂ CH ₃	Cl	CH ₃		
74	COOCH(CH ₃)CH ₃	Cl	CH ₃		
75	COOC(CH ₃) ₃	Cl	CH ₃		
76	H	CH ₃	CN		aceite de color amarillo
77.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	CN	Z	aceite de color amarillo
77.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	CN	E	aceite de color amarillo
78.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CN	Z	aceite de color amarillo
78.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	CN	E	aceite de color amarillo
79.1		CH ₃	CN	Z	aceite de color amarillo
79.2		CH ₃	CN	E	aceite de color amarillo
80.1		CH ₃	CN	Z	aceite de color amarillo
80.2		CH ₃	CN	E	aceite de color amarillo
81	H	CH ₃	F		aceite de color amarillo
82.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	F	Z	aceite de color amarillo
82.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	F	E	aceite de color amarillo
83.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	F	Z	aceite de color amarillo
83.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	F	E	aceite de color amarillo
84.1		CH ₃	F	Z	aceite de color amarillo
84.2		CH ₃	F	E	aceite de color amarillo

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Apariencia (p.f.(°C))
85.1		CH ₃	F	Z	aceite de color amarillo
85.2		CH ₃	F	E	aceite de color amarillo
86	H	CH ₃	Cl		aceite de color amarillo
87.1	CH ₂ OH ₃	CH ₃	Cl	Z	aceite de color amarillo
87.2	CH ₂ OH ₃	CH ₃	Cl	E	aceite de color amarillo
88	CH ₂ OCH ₂ CH	CH ₃	Cl		
89	CH ₂ CH ₂ OH ₃	CH ₃	Cl		
90.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	Cl	Z	sólido de color blanco (93-94 °C)
90.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	Cl	E	sólido de color blanco (124- 125 °C)
91.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	Z	aceite de color amarillo
91.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	E	aceite de color amarillo
92.1		CH ₃	Cl	Z	aceite de color amarillo
92.2		CH ₃	Cl	E	aceite de color amarillo
93		CH ₃	Cl		
94		CH ₃	Cl		
95		CH ₃	Cl		
96		CH ₃	Cl		
97.1		CH ₃	Cl	Z	aceite de color amarillo
97.2		CH ₃	Cl	E	aceite de color amarillo
98		CH ₃	Cl		
99		CH ₃	Cl		
100	COOCH ₃	CH ₃	Cl		
101.1	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	Z	aceite de color amarillo
101.2	COOCH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	E	aceite de color amarillo
102	COOCH(CH ₃)CH ₃	CH ₃	Cl		
103	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	Cl		
104	H	Cl	Cl		
105	CH ₂ OH ₃	Cl	Cl		
106	CH ₂ OH ₂ CH ₃	Cl	Cl		
107	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Cl	Cl		
108	COC(CH ₃) ₃	Cl	Cl		
109	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl		
110		Cl	Cl		
111		Cl	Cl		
112		Cl	Cl		
113		Cl	Cl		

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Configuración	Apariencia (p.f.(°C))
114		Cl	Cl		
115		Cl	Cl		
116		Cl	Cl		
117		Cl	Cl		
118		Cl	Cl		
119	COOCH ₃	Cl	Cl		
120	COOCH ₂ CH ₃	Cl	Cl		
121	COOCH(CH ₃)CH ₃	Cl	Cl		
122	COOC(CH ₃) ₃	Cl	Cl		
123	H	CH ₃	Br		aceite de color amarillo
124.1	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	Br	Z	aceite de color amarillo
124.2	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	Br	E	aceite de color amarillo
125.1	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	Z	aceite de color amarillo
125.2	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	E	aceite de color amarillo
126.1		CH ₃	Br	Z	aceite de color amarillo
126.2		CH ₃	Br	E	aceite de color amarillo
127.1		CH ₃	Br	Z	aceite de color amarillo
127.2		CH ₃	Br	E	aceite de color amarillo
128	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	I		
129	H	CH ₃	NO ₂		aceite de color amarillo
130	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	NO ₂		

[0023] Datos de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de algunos compuestos representativos son como se indican a continuación:

5

Compuesto 1: 7,43 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,46 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,30 (s, 9H).

Compuesto 5.1: 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,01 (t, 3H).

10

Compuesto 5.2: 7,46 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,25 (c, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,14 (s, 9H).

Compuesto 6.1: 7,31 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,57 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,72 (c, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 0,89 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

15

Compuesto 6.2: 7,47 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,25 (c, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,57-1,50 (m, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,10 (s, 6H), 0,63 (t, 3H).

Compuesto 7.1: 7,31(d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,60 (c, 2H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,20-1,08 (m, 5H), 1,04 (t, 3H).

Compuesto 7.2: 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,20 (c, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,51 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,13-0,98 (m, 4H).

20

Compuesto 13.1: 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,61 (c, 2H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,04 (t, 3H).

Compuesto 13.2: 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,45(s, 1H), 4,22(c, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 1,28 (s, 9H).

25

Compuesto 17.1: 7,33 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,28 (c, 2H), 3,63 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,06 (t, 3H).

Compuesto 17.2: 7,56 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,23 (t, 3H).

Compuesto 39: 7,93 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).

ES 2 441 556 T3

- Compuesto 42.1: 7,30 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,90-3,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,13 (t, 3H).
- Compuesto 42.2: 7,48 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,48 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,15 (s, 9H).
- 5 Compuesto 43.1: 7,30 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,00-3,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,75 (c, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,12 (t, 3H), 0,89 (t, 3H).
- Compuesto 43.2: 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,17 (c, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (c, 5H), 1,33 (s, 9H), 1,11 (s, 6H), 0,61 (t, 3H).
- 10 Compuesto 44.1: 7,29 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,90- 3,60 (a, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90- 1,80 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,18 (d, 4H), 1,07 (m, 3H).
- Compuesto 44.2: 7,55 (dd, 2H), 7,47 (dd, 2H), 4,14 (c, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (d, 2H), 0,95 (d, 2H).
- Compuesto 50.1: 7,30 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 4,00-3,60 (a, 2H), 3,40-3,10 (m, 1H), 2,50-2,00 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,16 (t, 3H).
- 15 Compuesto 50.2: 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,13 (c, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,00-1,60 (m, 6H), 1,34 (s, 9H), 0,96 (t, 3H).
- Compuesto 54.1: 7,30 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,27 (c, 2H), 3,90-3,70 (s a, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,19 (t, 3H).
- 20 Compuesto 54.2: 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,22-4,14 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,45 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,24 (t, 3H).
- Compuesto 77.1: 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,41 (s,3H), 1,38 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 0,97 (t, 3H).
- Compuesto 77.2: 7,56 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,30 (c, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,61 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).
- 25 Compuesto 78.1: 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (c, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,30 (s, 9H), 0,96 (t, 3H), 0,93 (t, 3H).
- Compuesto 78.2: 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,30 (c, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,64-1,58 (m, 5H), 1,28 (s, 9H), 1,19 (s, 6H), 0,70 (t, 3H).
- Compuesto 79.1: 7,33 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 3,58 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,24-1,10 (m, 4H), 0,98 (t, 3H).
- 30 Compuesto 79.2: 7,51 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,12 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,08-1,02 (m, 4H).
- Compuesto 80.1: 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,20 (c, 2H), 3,42(c, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38-2,22 (m, 4H), 2,06-1,80 (m, 2H), 1,62 (t, 3H), 1,34 (s, 9H).
- 35 Compuesto 80.2: 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,28 (c, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,22 (m, 4H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,59 (t, 3H), 1,33 (s, 9H).
- Compuesto 82.1: 7,34 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,52 (c, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,02 (t, 3H).
- Compuesto 82.2: 7,50 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,16 (c, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,51 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,23 (s, 9H).
- Compuesto 83.1: 7,32 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (c, 2H), 2,26 (s,3H), 1,72 (c, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,30(s, 9H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (t, 3H).
- 40 Compuesto 83.2: 7,50 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,25 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,58-1,53 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,15 (s, 6H), 0,66 (t, 3H).
- Compuesto 84.1: 7,33 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,58 (c, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,30-1,10 (m, 4H), 1,06 (t, 3H).
- 45 Compuesto 84.2: 7,51 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,12 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,03-1,01 (m, 4H).
- Compuesto 85.1: 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,57 (c, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,06(t, 3H).
- Compuesto 85.2: 7,49 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 4H), 2,06-1,80 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,33 (s, 9H).
- 50 Compuesto 87.1.1: 7,26 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,90 (c, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,80-3,40 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,04 (t, 3H).
- Compuesto 87.2: 7,87 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 5,00-4,80 (c, 2H), 4,10 (c, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,35 (s, 9H).
- 55 Compuesto 90.1: 7,29 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,80-3,40 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 0,98 (t, 3H).
- Compuesto 90.2: 7,53 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,55 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).
- Compuesto 91.1: 7,32 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,80-3,40 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (c, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 9H), 1,15-0,87 (m, 6H).
- 60 Compuesto 91.2: 7,53 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,23 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,61-1,53 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,15 (s, 6H), 0,66 (t, 3H).
- Compuesto 92.1: 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,25-1,03 (m, 4H), 1,04 (t, 3H).
- Compuesto 92.2: 7,59 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,19 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,50 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,07-1,01 (m, 4H).
- 65 Compuesto 97.1: 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,45-2,33

- (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,01(t, 3H).
 Compuesto 97.2: 7,55 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 4H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,52 (t, 3H), 1,34 (s, 9H).
 5 Compuesto 101.1: 7,33 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,30 (c, 2H), 3,50-4,00 (a, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,08 (t, 3H).
 Compuesto 101.2: 7,64 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,25-4,15 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,49 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,26 (t, 3H).
 Compuesto 124.1: 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,80(c, 1H), 3,48 (c, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,36(s, 9H), 1,27 (s, 9H), 0,96 (t, 3H).
 10 Compuesto 124.2: 7,54 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,24 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,56 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).
 Compuesto 125.1: 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,48 (c, 1H), 3,80 (c, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,73 (c, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 0,94 (t, 3H), 0,90 (t, 3H).
 Compuesto 125.2: 7,51 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,25 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,58-1,53 (m, 5H), 1,34 (s, 9H), 1,15 (s, 6H), 0,66 (t, 3H).
 15 Compuesto 126.1: 7,32 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,27-1,08 (m, 4H), 0,99 (t, 3H).
 Compuesto 126.2: 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 4,21 (c, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,51 (t, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,09-1,00 (m, 4H).
 20 Compuesto 127.1: 7,32 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,80- 3,70 (m, 1H), 3,50- 3,40 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,50- 2,30 (m, 4H) , 2,25 (s, 3H), 2,10- 1,90 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (t, 3H) .
 Compuesto 127.2: 7,57 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,35-3,20 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 4H), 2,04-1,80 (m, 2H), 1,53 (t, 3H), 1,34 (s, 9H).

[0024] Aunque el metilo y el etilo en molécula orgánica poseen las propiedades químicas similares, existen 25 diferencias significativas en su electronegatividad, volumen y conformación espacial debido a la diferencia en el número de átomos de carbono, lo que hace que la molécula completa muestre propiedades de transporte o acoplamiento notablemente diferentes en organismos biológicos tales como insectos o plantas. El transporte y la conformación espacial adecuados de las moléculas bioactivas juegan un papel importante en la eficacia biológica. El transporte o la conformación espacial adecuados de moléculas son impredecibles, de forma que sólo se pueden 30 descubrir a través de investigación creativa exhaustiva.

[0025] Los compuestos de 1-etil pirazolil acrilonitrilo en la presente invención poseen sorprendentemente actividad insecticida o acaricida elevada frente a los siguientes insectos: polilla de la col (*Plutella xylostella* Linnaeus), rosquilla verde (*Spodoptera exigua* Huibner), *prodenia litura* (Fabricius), gusano de la mazorca de maíz (*Helicoverpa 35 zea* Boddie), *mythimna separata* (Walker), gusano falso medidor (*Trichoplusia ni*, Tn), *acyrthosiphon pisum*, *aphis glycines* (*Aphis craccivora* Koch), pulgón de la remolacha (*Phemfigus beatae*), pulgón del algodón (*Aphis gossypii* Glover), pulgón de la manzana (*Aphis pomi* De Geer), pulgón del melocotonero (*Myzus persicae* Sulzer), *rhopalosiphum maidis*, mosca blanca, cicadélido, *delphacidae*, chicharra (*Nilaparvatalugens* Stal), *pseudococcidae*, chinche, *rigonotylus*, *nezara viridula* (Linnaeus), *cimicidae*, *trips tabaci* (Lindemen), escarabajo de la patata 40 (*Leptinotarsa decemlineata* , Say), escarabajo resorte, mosca, mosquito, ácaros y otras plagas. En comparación con los compuestos conocidos tales como compuesto de 1-metil pirazolil acrilonitrilo, los compuestos de 1-etil pirazolil acrilonitrilo en la presente invención poseen actividad acaricida sorprendentemente elevada frente a ácaros adultos, deutoninfa y huevos de ácaros. Mientras tanto, los compuestos de 1-etil pirazolil acrilonitrilo poseen propiedades de transporte sorprendentemente provechosas. Por lo tanto, la presente invención también proporciona la aplicación de 45 los compuestos de fórmula general I para el control de ácaros o insectos.

[0026] Otra realización de la presente invención incluye las composiciones insecticidas o acaricidas, en las cuales los compuestos de fórmula general I son principios activos. El porcentaje en peso del principio o principios activos en las composiciones es desde el 1% hasta el 99%. También existen vehículos aceptables para la agricultura, la 50 silvicultura o la salud pública en estas composiciones.

[0027] Las composiciones de la presente invención se pueden usar en forma de diversas formulaciones. De forma habitual, los compuestos de fórmula general I como el principio activo se pueden disolver o dispersar en vehículos o prepararse en una formulación, de forma que los mismos se pueden dispersar fácilmente como un insecticida o un 55 acaricida tal como un polvo humectable o un concentrado emulsionable. Por lo tanto, en estas composiciones, se añade al menos un vehículo líquido o sólido y habitualmente se pueden añadir tensioactivo o tensioactivos adecuados cuando sea necesario.

[0028] También se proporcionan por la presente invención los métodos de aplicación para el control de insectos o 60 ácaros, que consisten en aplicar las composiciones de la presente invención a los loci en crecimiento de los insectos o ácaros como se ha mencionado anteriormente. La dosificación adecuadamente eficaz de los compuestos de la presente invención está habitualmente dentro de un intervalo de 10 g/ha a 1.000 g/ha, preferentemente desde 50 g/ha hasta 500 g/ha.

65 **[0029]** Para algunas aplicaciones, se pueden añadir uno o más fungicidas, insecticidas, herbicidas, reguladores del

crecimiento de planta o fertilizantes diferentes en las composiciones insecticidas o acaricidas de la presente invención para lograr méritos y efectos adicionales.

Figuras adjuntas

5

[0030]

La Figura 1 es la estructura molecular del compuesto 5.1.

La Figura 2 es la estructura molecular del compuesto 5.2.

10 La Figura 3 es la estructura molecular del compuesto 90.1.

La Figura 4 es la estructura molecular del compuesto 90.2.

La Figura 5 es la estructura molecular del compuesto KC₁ (cienopirafen).

La Figura 6 es la estructura molecular del compuesto KC₂ (isómero de cienopirafen)

15 Descripción detallada de la invención

[0031] Los siguientes ejemplos de síntesis y resultados de ensayos biológicos se usan para ilustrar adicionalmente la invención, pero no para limitarla.

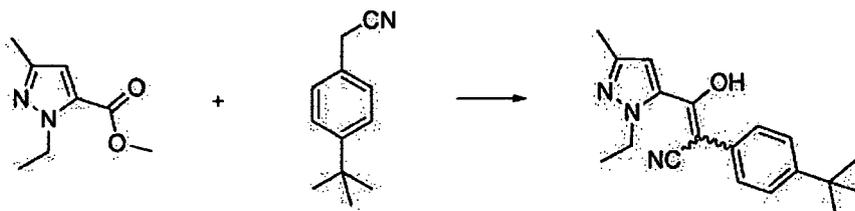
20 Ejemplos de Síntesis

Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos 1, 5.1, 5.2

(1) Síntesis del compuesto 1

25

[0032]

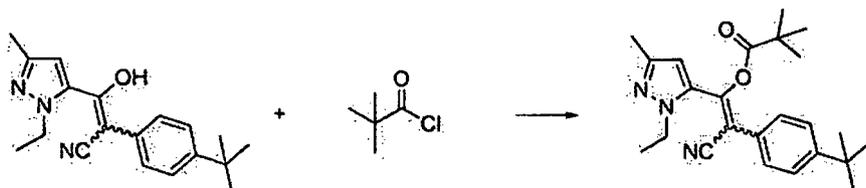


[0033] Una mezcla de 1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (3,63 g, 0,021 mol, Ref. CN1626520A), p-terc-butilfenilacetronitrilo (3,29 g, 0,019 mol, Ref. Org. Syn., Coll. 1941, 1, 107; Org. Syn., Coll. 1922, 2, 9) y éter etílico de etilenglicol (4 ml) en heptano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno con un matraz de recogida Dean-Stark, después se realizó destilación azeotrópica con calentamiento a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución al 20% de metóxido sódico en metanol (5,71 g, 0,028 mol) y se hizo reaccionar la mezcla resultante durante 6 h más a reflujo. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla resultante se extrajo con 150 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con 150 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 150 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2,50 g (rendimiento del 37%) del compuesto 1, en forma de un sólido de color amarillo, p.f. 70~72 °C.

40

(2) Síntesis de los compuestos 5.1 y 5.2

[0034]



45

[0035] A la mezcla de 3-(1-etil-3-metilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo (1) (0,59 g, 0,002 mol), trietilamina (0,36 g, 0,003 mol) en 10 ml de CH₂Cl₂ en el matraz, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,46 g, 0,003 mol) en un baño de hielo-agua, después se agitó a t.a. durante 2 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:10 como eluyente) dio el compuesto 5.1 (sólido de color blanco, 0,15 g, rendimiento del 20%, p.f. 92-93 °C) y 5.2 (sólido de color blanco, 0,27 g,

50

rendimiento del 36%, p.f. 121-123 °C), respectivamente.

[0036] La solución del compuesto 5.1 (0,1 g) disuelto en 5 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro a t.a. Un cristal se seleccionó para la difracción de rayos X que tenía un tamaño de aproximadamente 0,38 mm x 0,32 mm x 0,30 mm. El número de datos de difracción llegó a 11999, y 4207 (R_{int} 0,0175) son datos de difracción independientes. Se usaron 4207 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron con el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R 0,0459, wR 0,1212 y por último la estructura molecular del compuesto 5.1.

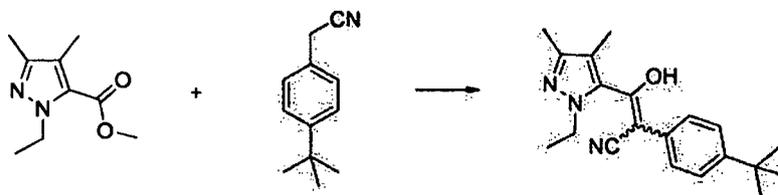
10 **[0037]** La solución del compuesto 5.2 (0,1 g) disuelta en 5 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro a t.a.. El cristal seleccionado para la difracción de rayos X tenía un tamaño de aproximadamente 0,28 mm x 0,22 mm x 0,20 mm. El número de datos de difracción llegó a 5980, y 4108 (R_{int} 0,0124) son datos de difracción independientes. Se usaron 4108 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron mediante el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R 0,0761, wR 0,2175 y por último la estructura molecular del compuesto 5.2.

Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos 39, 42.1, 42.2

(1) Síntesis del compuesto 39

20

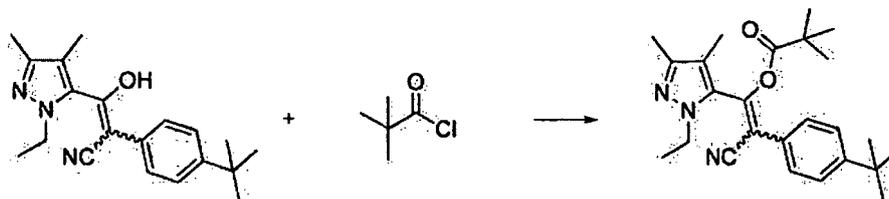
[0038]



[0039] Una mezcla de 1-etil-3,4-dimetilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (6,00 g, 0,033 mol, Ref. JP2001342178A), p-terc-butilfenilacetronitrilo (5,20 g, 0,030 mol), éter etílico de etilenglicol (2,5 ml) en heptano (60 ml) se agitó a t.a. en la atmósfera de nitrógeno con un matraz de recogida Dean-Stark, después se realizó destilación azeotrópica con calentamiento a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución al 20% de metóxido sódico en metanol (12,15 g, 0,045 mol) y se hizo reaccionar la mezcla resultante adicionalmente durante 5 h a reflujo. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla resultante se extrajo con 200 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH 2~3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 7,37 g (rendimiento del 79%) del compuesto 39 en forma de un sólido de color amarillo, p.f. 86~88 °C.

35 (2) Síntesis de los compuestos 42.1 y 42.2

[0040]



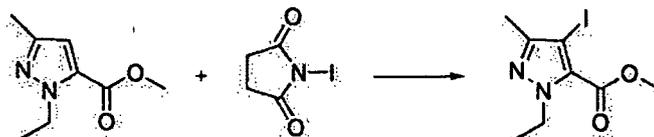
40 **[0041]** A la mezcla de 3-(1-etil-3,4-dimetilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxil-acrilonitrilo (39) (0,60 g, 0,002 mol), trietilamina (0,30 g, 0,003 mol) en 10 ml de CH_2Cl_2 en el matraz, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,36 g, 0,003 mol) en un baño de hielo-agua, después se agitó a t.a. durante 2 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:10 como eluyente) dio el compuesto 42.1 (aceite de color amarillo, 0,10 g, rendimiento 14%) y 42.2 (aceite de color amarillo, 0,20 g, rendimiento 27%), respectivamente.

Ejemplo 3. Síntesis de los compuestos 76, 77.1, 77.2

50

(1) Síntesis de 1-etil-4-yodo-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo

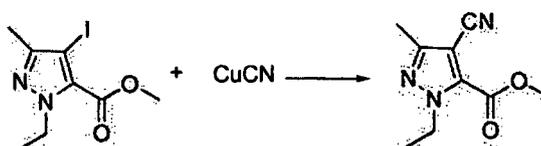
[0042]



[0043] En un matraz, se disolvió 1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (1,00 g, 0,006 mol, Ref. 5 CN1626520A) en 10 ml de DMF y se añadió N-yodosuccinimida (1,47 g, 0,007 mol) en lotes. Después de hacer reaccionar durante 8 h a t.a., la mezcla se diluyó con 50 ml de agua y después se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:10 como eluyente) dio 0,82 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 47%).

(2) Síntesis de 4-ciano-1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo

[0044]

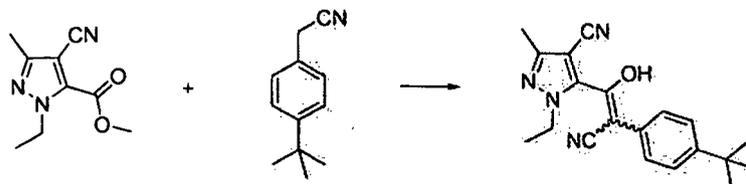


15

[0045] En un matraz, se disolvió 1-etil-4-yodo-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (1,00 g, 0,003 mol) en 10 ml de DMF y se añadió cianuro de cobre (I) (0,46 g, 0,005 mol) en lotes. Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla se separó por filtración. El filtrado se diluyó con 50 ml de agua y después se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:10 como eluyente) dio 0,53 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 80%).

25 (3) Síntesis del compuesto 76

[0046]



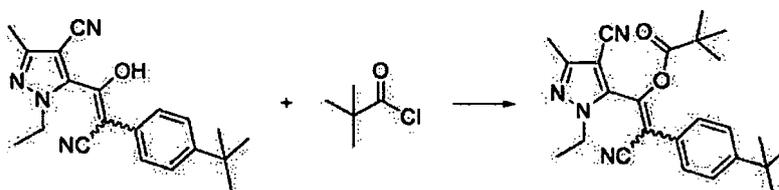
30 [0047] Una mezcla de 4-ciano-1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (1,42 g, 0,007 mol), p-terc-butilfenilacetronitrilo (0,93 g, 0,005 mol), éter etílico de etilenglicol (3 ml) en heptano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en la atmósfera de nitrógeno con un matraz de recogida Dean-Stark, después se realizó destilación azeotrópica con calentamiento a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución al 20% de metóxido sódico en metanol (2,95 g, 0,011 mol) y se hizo reaccionar la mezcla resultante durante 4 h más a reflujo. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla resultante se extrajo con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,60 g (rendimiento 65%) del compuesto 76 en forma de un aceite de color amarillo.

35

40

(4) Síntesis de los compuestos 77.1 y 77.2

[0048]



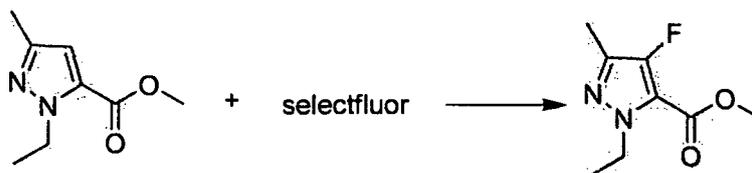
45

[0049] A la mezcla de 3-(4-ciano-1-etil-3-metilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo (76) (0,85 g, 0,002 mol), trietilamina (0,30 g, 0,002 mol) en 10 ml de THF en el matraz, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,35 g, 0,003 mol) en un baño de hielo-agua, después se agitó a t.a. durante 2 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:20 como eluyente) dio el compuesto 77,1 (aceite de color amarillo, 0,07 g, rendimiento 7%) y 77,2 (aceite de color amarillo, 0,13 g, rendimiento 12%), respectivamente.

10

Ejemplo 4. Síntesis de los compuestos 81, 82.1, 82.2

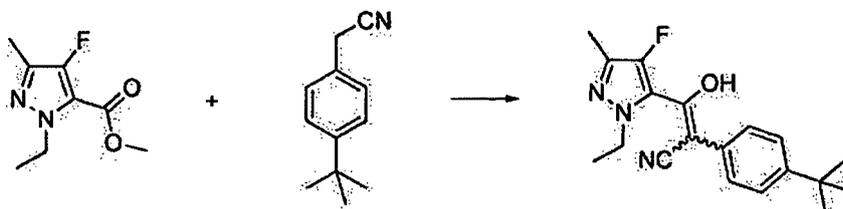
(1) Síntesis de 1-etil-4-fluoro-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo

15 **[0050]**

[0051] En un matraz, se disolvió 1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (1,70 g, 0,010 mol, Ref. CN1626520A) en 30 ml de acetonitrilo y se añadió selectfluor (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octanio) (5,30 g, 0,015 mol) en lotes. Después de calentar a reflujo durante 1,5 h, la mezcla se diluyó con 50 ml de agua y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con 150 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 150 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:20 como eluyente) dio 0,50 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 26%).

20

(2) Síntesis del compuesto 81

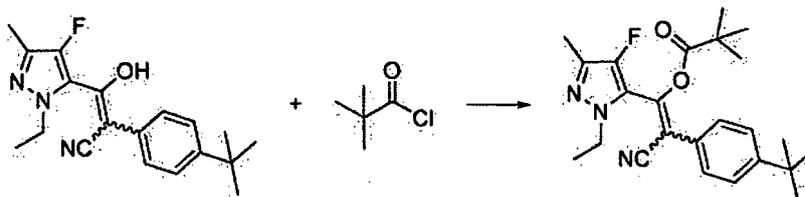
25 **[0052]**

30

[0053] Una mezcla de 1-etil-4-fluoro-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (1,00 g, 0,005 mol), p-terc-butilfenilacetronitrilo (0,67 g, 0,003 mol), monoetil éter de etilenglicol (3 ml) en 30 ml de heptano se agitó a temperatura ambiente en la atmósfera de nitrógeno con un matraz de recogida Dean-Stark, después se realizó destilación azeotrópica con calentamiento a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución al 20% de metóxido sódico en metanol (2,20 g, 0,008 mol) y se hizo reaccionar la mezcla resultante durante 4 h más a reflujo. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla resultante se extrajo con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 0,60 g (rendimiento 34%) del compuesto 81 en forma de un aceite de color amarillo.

35

(3) Síntesis de los compuestos 82.1 y 82.2

40 **[0054]**

45

[0055] A la mezcla de 3-(1-etil-4-fluoro-3-metilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo (81) (0,50 g, 0,002

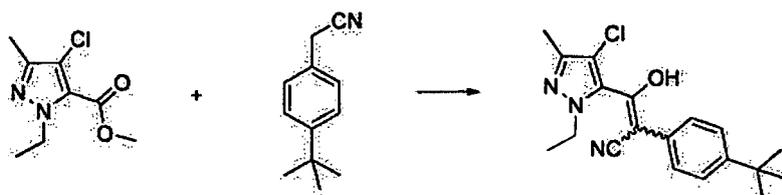
mol), trietilamina (0,30 g, 0,003 mol) en 10 ml de THF en el matraz, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,35 g, 0,003 mol) en un baño de hielo-agua, después se agitó a t.a. durante 2 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:20 como eluyente) dio el compuesto 82.1 (aceite de color amarillo, 0,09 g, rendimiento 14%) y 82.2 (aceite de color amarillo, 0,16 g, rendimiento 25%), respectivamente.

Ejemplo 5. Síntesis de los compuestos 86, 90.1, 90.2

10

(1) Síntesis del compuesto 86

[0056]



15

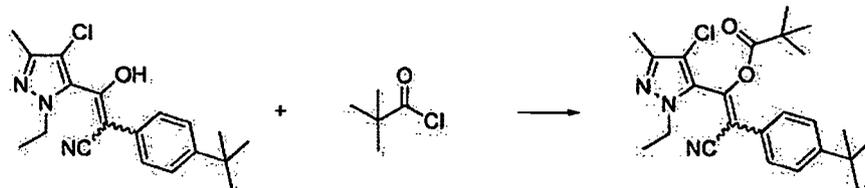
[0057] Una mezcla de 4-cloro-1-etil-3-metilpirazol-5-ilcarboxilato de metilo (2,57 g, 0,012 mol, Ref. CN1626520A), p-terc-butilfenilacetronitrilo (1,85 g, 0,010 mol), éter etílico de etilenglicol (3 ml) en heptano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente en la atmósfera de nitrógeno con un matraz de recogida Dean-Stark, después se realizó destilación azeotrópica con calentamiento a reflujo durante 1 h. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución al 20% de metóxido sódico en metanol (3,17 g, 0,015 mol) y se hizo reaccionar la mezcla resultante durante 4 h más a reflujo. Después de enfriar a 30 °C, la mezcla resultante se extrajo con 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con 200 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 200 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,41 g (rendimiento 38%) del compuesto 86 en forma de un aceite de color amarillo.

20

25

(2) Síntesis de los compuestos 90.1 y 90.2

[0058]



30

[0059] A la mezcla de 3-(4-cloro-1-etil-3-metilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo (86) (0,60 g, 0,002 mol), trietilamina (0,30 g, 0,002 mol) en 10 ml de THF en el matraz, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,35 g, 0,003 mol) en un baño de hielo-agua, después se agitó a t.a. durante 1 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:20 como eluyente) dio el compuesto 90.1 (sólido de color blanco, 0,11 g, rendimiento 15%, p.f. 93- 94 °C) y 90.2 (sólido de color blanco, 0,38 g, rendimiento 51%, p.f. 124- 125 °C), respectivamente.

35

40

[0060] La solución del compuesto 90,1 (0,1 g) disuelto en 5 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro a t.a. El cristal seleccionado para la difracción de rayos X, tenía un tamaño de aproximadamente 0,38 mm x 0,34 mm x 0,28 mm. El número de datos de difracción llegó a 6437, y 4354 (R_{int} 0,0149) son datos de difracción independientes. Se usaron 4354 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron mediante el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R 0,0388, wR 0,0935 y por último la estructura molecular del compuesto 90.1.

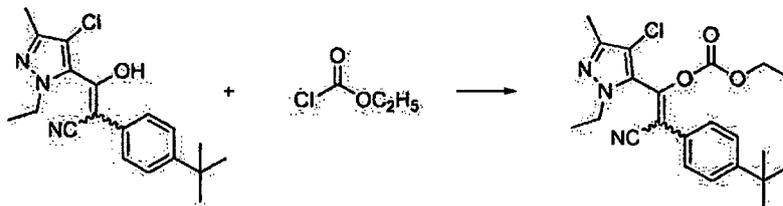
45

[0061] La solución del compuesto 90.2 (0,1 g) disuelto en 5 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro. El cristal seleccionado para la difracción de rayos X, tenía un tamaño de aproximadamente 0,38 mm x 0,32 mm x 0,30 mm. El número de datos de difracción llegó a 6269, y 4137 (R_{int} 0,0162) son datos de difracción independientes. Se usaron 4137 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron mediante el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R 0,0331, wR 0,0838 y por último la estructura molecular del compuesto 90.2.

50

Ejemplo 6. Síntesis de los compuestos 101.1, 101.2

[0062]



5

[0063] A la mezcla de 3-(4-cloro-1-etil-3-metilpirazol-5-il)-2-(4-terc-butilfenil)-3-hidroxi-acrilonitrilo (86) (0,60 g, 0,002 mol), trietilamina (0,27 g, 0,003 mol) en 10 ml de diclorometano en el matraz, se le añadió gota a gota cloroacetato de etilo (0,32 g, 0,003 mol) a t.a. durante 30 min. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua, la capa orgánica se lavó con 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc:P.E. = 1:10 como eluyente) dio el compuesto 101.1 (aceite de color amarillo, 0,11 g, rendimiento 15%) y 101.2 (aceite de color amarillo, 0,24 g, rendimiento 33%), respectivamente.

15 Ejemplo 7. Síntesis de los compuestos KC₁, KC₂

[0064] Los compuestos KC and KC₂ se sintetizaron como se describe en la bibliografía en el documento JP2003201280A.

20 [0065] La solución del compuesto KC₁ (1 g) disuelto en 10 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro. El cristal seleccionado para la difracción de rayos X tenía un tamaño de aproximadamente 0,38 mm x 0,32 mm x 0,30 mm. El número de datos de difracción llegó a 12177, y 4174 (R_{int} 0,0149) son datos de difracción independientes. Se usaron 4174 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron mediante el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R
25 0,0392, wR 0,1005 y por último la estructura molecular del compuesto KC₁.

[0066] La solución del compuesto KC₂ (1 g) disuelto en 10 ml de acetona, se evaporó ligeramente para obtener un cristal incoloro. El cristal seleccionado para la difracción de rayos X tenía un tamaño de aproximadamente 0,34 mm x 0,32 mm x 0,28 mm. El número de datos de difracción llegó a 12247, y 4212 (R_{int} 0,0177) son datos de difracción
30 independientes. Se usaron 4212 reflexiones observables ($I > 2\sigma(I)$) para determinar y refinar la estructura. Todos los cálculos se implementaron mediante el procedimiento de SHELXL-97 y proporcionaron el factor de desviación R 0,0654, wR 0,1894 y por último la estructura molecular del compuesto KC₂.

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto KC₃

35

[0067] El compuesto KC₃ se sintetizó como se describe en la bibliografía en el documento CN101367784A, aceite de color amarillo.

40 [0068] RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,58 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,65 (c, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (t, 3H).

Ensayo biológico

45 [0069] De acuerdo con la solubilidad de los compuestos de ensayo, los compuestos se disuelven en acetona o dimetilsulfóxido y después se diluyen con solución acuosa al 0,1% de Tween 80 para formar 50 ml de líquido de ensayo; el contenido de acetona o dimetil sulfóxido en la solución total no es más del 10%.

Ejemplo 9. Ensayos de actividad acaricida

50 (1) Ensayo frete a araña roja adulto (*Tetranychus cinnabarinus*)

[0070] Las arañas rojas adultas (*Tetranychus cinnabarinus*) se colocaron en dos hojas verdaderas de plantas de frijol. Después de que se investigaron los números de ácaros, la solución de determinadas concentraciones de compuestos de ensayo se pulverizó usando un rociador y se repitió tres veces. A continuación las hojas se mantuvieron en una sala de observación convencional. Después de 72 h se observó la supervivencia de los ácaros
55 en cada hoja y se determinó la mortalidad de los ácaros.

[0071] De acuerdo con el método anterior, los compuestos representativos de la presente invención, compuesto KC₁ (compuesto 30 en el documento JP2003201280A, configuración E), KC₂ (compuesto 31 en el documento JP2003201280A, configuración Z) y KC₃ (compuesto 24 en el documento CN101367784A) se eligieron para un ensayo de actividad paralelo frente a arañas rojas adultas. Algunos resultados de ensayo se enumeraron en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos de actividad acaricida frente a arañas rojas adultas (mortalidad, %)

Comp.	Concentración ppm				
	10	5	2,5	1,25	0,63
5.1	100	100	100	98	42
5.2	100	100	87	65	56
6.1	100	100	100	100	/*
6.2	100	100	95	50	/
42.1	100	100	100	93	20
42.2	100	100	100	70	51
43.1	100	100	100	100	/
44.2	100	100	100	97	65
50.1	100	100	100	100	93
54.1	100	100	100	100	/
90.1	100	100	100	100	55
90.2	100	100	100	100	28
91.1	100	100	100	90	74
91.2	100	100	98	60	/
101.1	100	100	91	50	/
102.2	100	100	100	30	/
KC ₁	100	100	85	30	/
KC ₂	100	100	55	0	/
KC ₃	5	/	/	/	/

* "/" significa no ensayado

10 (2) Ensayo frente a deutoninfa de araña roja (*Tetranychus cinnabarinus*)

[0072] Diez arañas rojas adultas hembra sanas (*Tetranychus cinnabarinus*) se colocaron en dos hojas verdaderas de plantas de frijol. Las arañas rojas adultas se retiraron después de 24 h y se continuó la incubación de los huevos. Después de diez días, se investigaron y registraron los números de deutoninfa. La solución de determinadas concentraciones de compuestos de ensayo se pulverizó utilizando un rociador y se repitió tres veces. A continuación las deutoninfas de las arañas rojas se mantuvieron en una sala de observación convencional. Después de 72 h, se observó la supervivencia de los ácaros en cada hoja y se determinó la mortalidad de los ácaros.

[0073] De acuerdo con el método anterior, el compuesto altamente acaricida 5.1, 90.1 en la presente invención, y el compuesto altamente acaricida conocido KC₁ se eligieron para ensayo de actividad paralelo frente a deutoninfa de araña roja. Los resultados de ensayo se enumeraron en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos de actividad acaricida frente a deutoninfa de arañas rojas (mortalidad, %)

Comp.	Concentración ppm		
	2,5	0,63	0,16
5.1	100	100	94
90.1	100	90	82
KC ₁	82	70	20

25 (3) Ensayo frente a huevo de araña roja (*Tetranychus cinnabarinus*)

[0074] Dos hojas verdaderas de plantas de frijol se tomaron y se eliminó una hoja verdadera. Posteriormente diez arañas rojas adultas hembra sanas se colocaron en la hoja verdadera. Las arañas rojas adultas se retiraron después de 24 h y se investigaron los huevos. La solución de determinadas concentraciones de compuestos de ensayo se pulverizó usando un rociador y se repitió tres veces. Todos los huevos no tratados se incubaron después de 5 días. La desincubación de huevos tratados en la hoja se observó y se determinó el índice de inhibición de incubación de los huevos.

[0074] De acuerdo con el método anterior, el compuesto altamente acaricida 5.1, 90.1 en la presente invención, y el compuesto acaricida conocido KC₁ se eligieron para ensayo de actividad paralelo frente a huevos de arañas rojas. Los resultados de ensayo se enumeraron en la Tabla 4.

5

Tabla 4: Datos de actividad acaricida frente a huevos de arañas rojas (índice de inhibición de incubación, %)

Comp.	Concentración ppm	10	5	2,5
5.1	actividad acaricida frente a huevos	100	100	66
90.1		100	90	73
KC ₁		100	84	7

(4) Ensayo de actividad sistémica frente a araña roja a través de absorción de raíz

10

[0075] Los compuestos de ensayo se disuelven en acetona y después se diluyen con solución acuosa al 0,1% de Tween 80 para formar soluciones de ensayo de diferentes concentraciones. Cada tratamiento se repitió tres veces. El agua es el control blanco. La solución de compuesto de ensayo de 10 ml se añadió al tubo. Dos hojas verdaderas de plantas de frijol se tomaron y se eliminó la tierra de la raíz. La planta de frijol se sumergió en la

15

solución de ensayo en diferentes concentraciones. Después de absorción durante 24 h, se colocaron 30 a 50 arañas rojas en las hojas verdaderas. A continuación las plantas de frijol se mantuvieron en sala de observación a 25 ± 1 °C. Después de 72 h, se observó la muerte y supervivencia de ácaros en cada hoja y se determinó la mortalidad de los ácaros y la actividad sistémica. Los resultados de ensayo se enumeraron en la Tabla 5.

20

Tabla 5: Comparación de actividad sistémica frente a arañas rojas de compuesto 90.1 y compuesto KC₁ a través de absorción de raíz (mortalidad, %)

Comp.	concentración ppm	200	100	50
90.1	actividad sistémica	100	98	66
KC ₁		0	0	0

25 Ejemplo 10. Ensayo frente a pulgón del melocotonero (*Myzus persicae* Sulzer)

[0077] La hojas de col con pulgones del melocotonero se tomaron y después de que se hubieran investigado los números de los pulgones del melocotonero, la solución de determinadas concentraciones de compuestos de ensayo se pulverizó usando un rociador y se repitió tres veces. A continuación las hojas se mantuvieron en sala de observación convencional. Después de 72 h, se observó la supervivencia de los pulgones del melocotonero y se determinó la mortalidad de los pulgones del melocotonero.

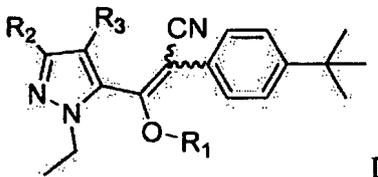
30

[0078] El compuesto de ensayo 81 a la concentración de 600 ppm mostró mortalidad del 60% frente a pulgón del melocotonero.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolil acrilonitrilo representado mediante la fórmula general I:



5

En la cual:

10 R₁ se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₂, alqueniloxi C₃-C₅ alquilo C₁-C₂, alquiniloxi C₃-C₅ alquilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₄ alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₅-carbonilo, cicloalquil C₃-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₅-carbonilo o alquiltio C₁-C₄-carbonilo;

R₂ se selecciona entre Cl o metilo;

R₃ se selecciona entre H, metilo, CN, NO₂ o halógeno;

15 o un estereoisómero del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la fórmula general I:

20 R₁ se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₅-carbonilo, cicloalquilo C₃-C₈-carbonilo o alcoxi C₁-C₅-carbonilo;

R₂ es metilo;

R₃ se selecciona entre H, metilo, CN o halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:

25

R₁ se selecciona entre alcoxi C₁-C₂ metilo, alquil C₄-C₅ carbonilo, cicloalquil C₃-C₅ carbonilo o alcoxi C₁-C₂ carbonilo; y

R₃ se selecciona entre H, CN, F o Cl.

30 4. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el control de ácaros o insectos.

5. Una composición insecticida o acaricida, que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para su uso en agricultura, silvicultura o salud pública, en el que el porcentaje en peso de uno o más ingredientes activos está en el intervalo de 1%-99%.

35

6. Un método para el control de insectos o ácaros, **caracterizado por que** se aplica la composición de la reivindicación 5 a insectos o ácaros con una dosis eficaz dentro del intervalo de 10 g/ha a 1000 g/ha.

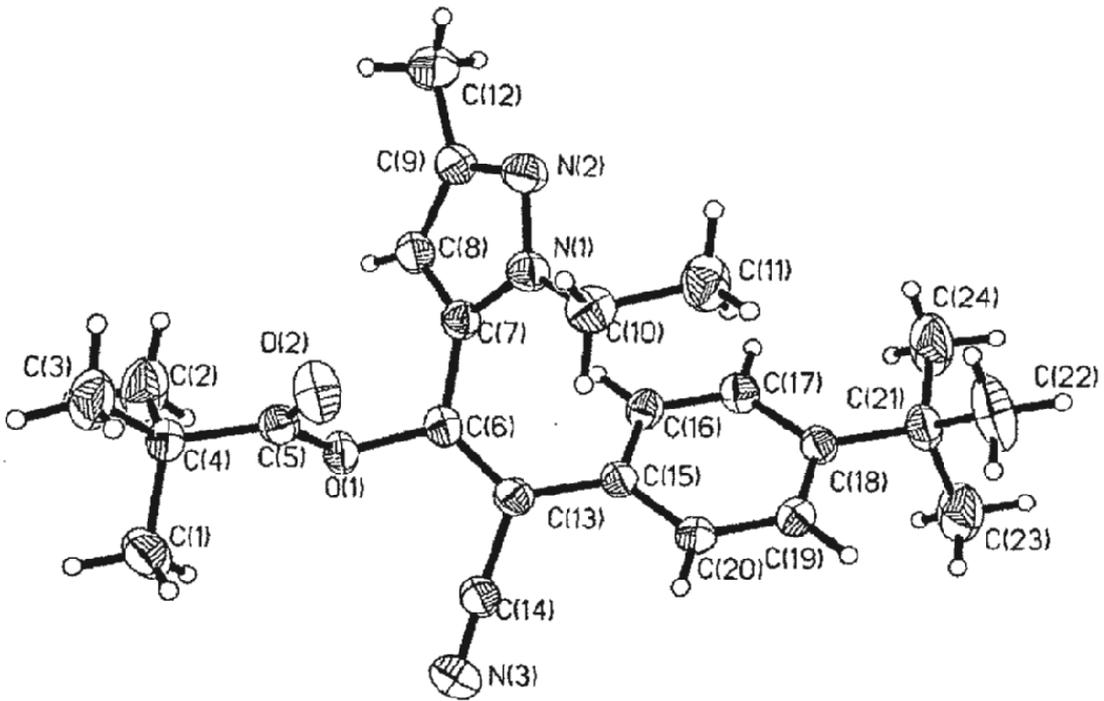


Figura 1

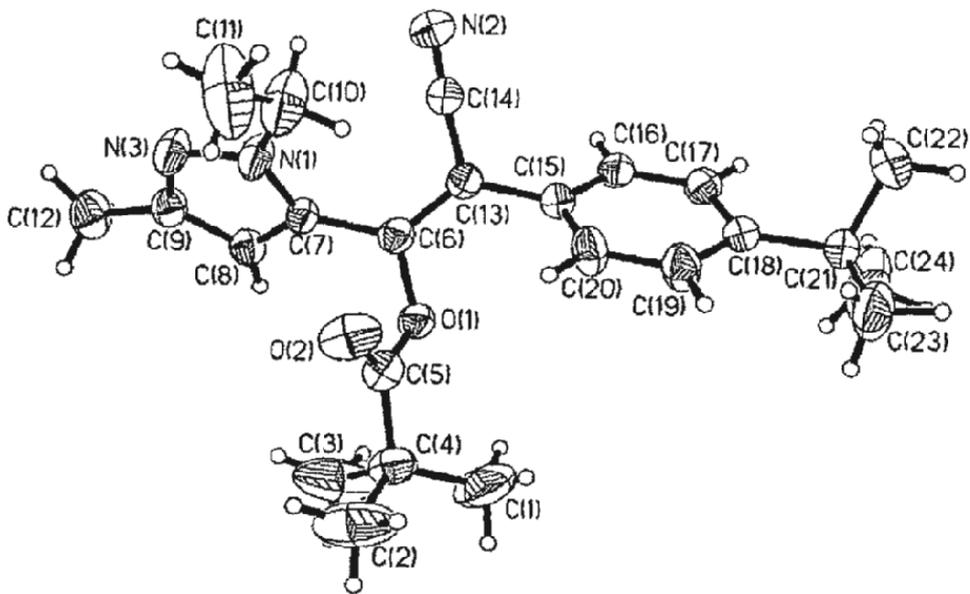


Figura 2

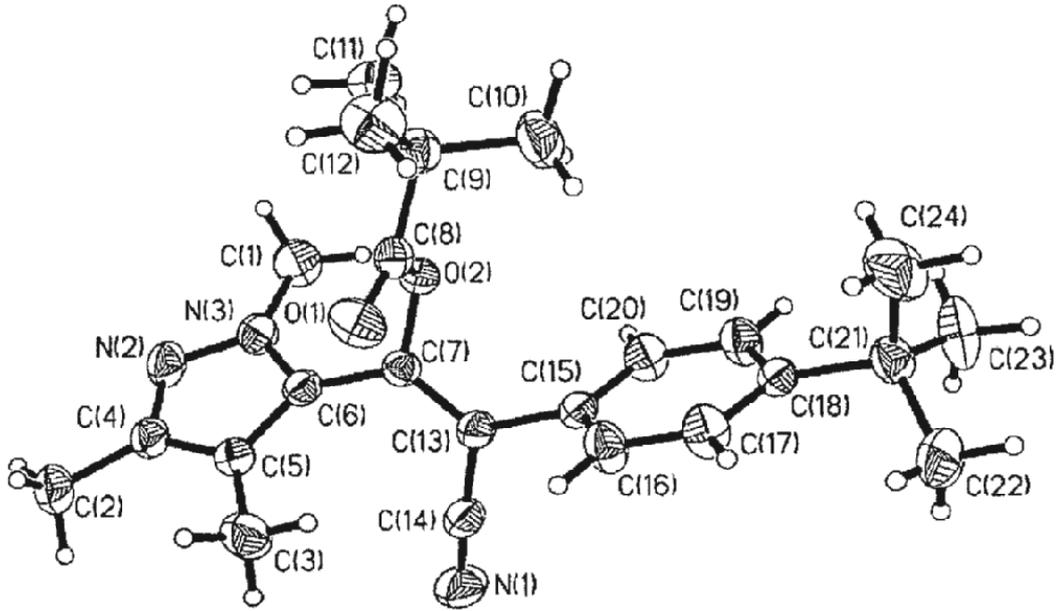


Figura 5

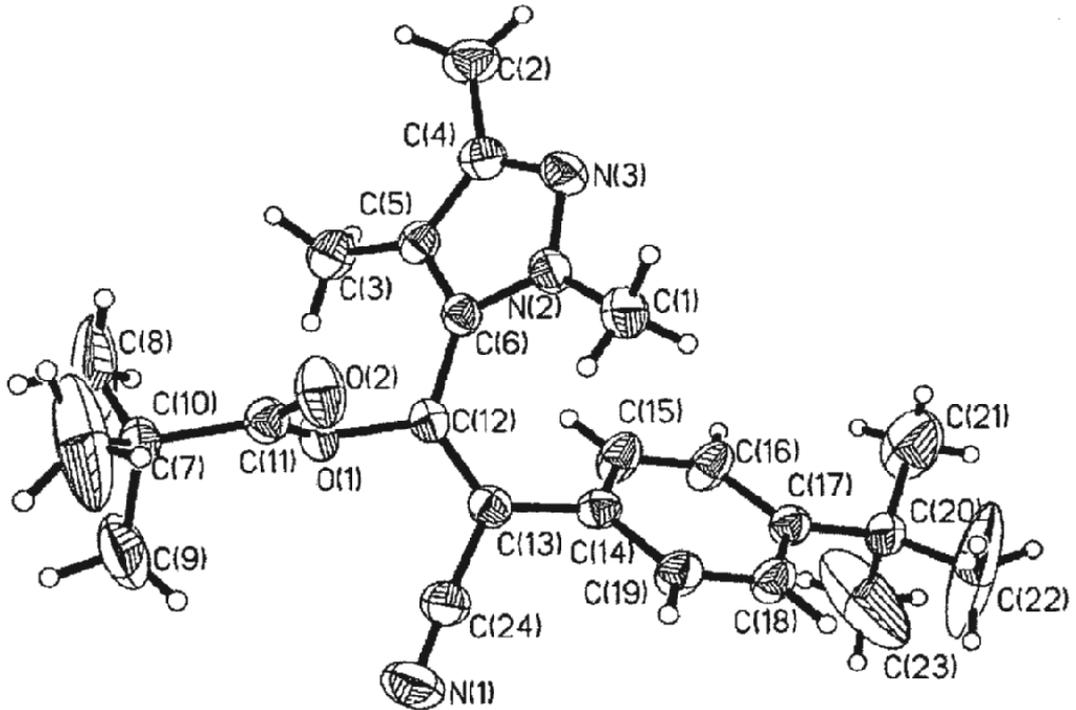


Figura 6