

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 453 070**

(51) Int. Cl.:

C07C 255/60

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2010 E 10713937 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2427427**

(54) Título: **4-Ciano-3-benzoilamino-N-fenil-benzamidas para uso en el control de plagas**

(30) Prioridad:

**06.05.2009 GB 0907822
18.12.2009 GB 0922234**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

(73) Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL;
GODFREY, CHRISTOPHER RICHARD AYLES;
HUETER, OTTMAR FRANZ y
MAIENFISCH, PETER**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 453 070 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).

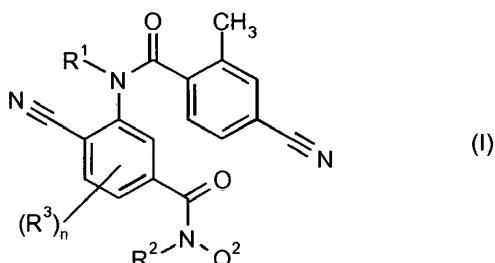
DESCRIPCIÓN

4-Ciano-3-benzoilamino-N-fenil-benzamidas para uso en el control de plagas

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de bis-amida que tienen actividad insecticida, a métodos para usarlos para controlar plagas de insectos, acáridos, nematodos y moluscos, y a composiciones insecticidas, acaricidas, nematocidas y moluscocidas que los comprenden. También describe procedimientos e intermedios para prepararlos.
- 10 En los documentos EP 1.714.958, JP 2006/306771, WO 2006/137376, EP 1.916.236, WO 2007/017075, WO 2008/000438, WO 2008/074427 y WO 2009/049845 se describen compuestos que tienen propiedades insecticidas. Existe la necesidad de métodos alternativos de control de plagas. Preferiblemente, los nuevos compuestos pueden poseer propiedades insecticidas mejoradas, tales como eficacia mejorada, selectividad mejorada, menor tendencia a generar resistencia o actividad frente a un intervalo más amplio de plagas. Los compuestos se pueden formular más ventajosamente o proporcionan un suministro más eficaz y retención en sitios de acción, o pueden ser biodegradables más fácilmente.
- 15

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los derivados de bis-amida que tienen un patrón de sustitución particular, en un grupo fenilo terminal tienen propiedades insecticidas excelentes que son inesperadamente superiores a los compuestos descritos previamente.

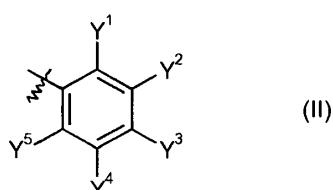
20 En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



25

en la que

- R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈-carbonilo, o alcoxi de C₁-C₈-carbonilo;
- 30 R² es hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈-carbonilo, o alcoxi de C₁-C₈-carbonilo;
- cada R³ es independientemente halógeno;
- n es 0, 1, 2 ó 3;
- 35 Q² es un grupo de fórmula (II)



- 40 Y¹ e Y⁵ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₃-tio, haloalquilo de C₁-C₃-tio, alquilo de C₁-C₃-sulfínilo, haloalquilo de C₁-C₃-ulfínilo, alquilo de C₁-C₃-sulfonilo y haloalquilo de C₁-C₃-sulfonilo;
- 45 Y³ se selecciona de perfluoroalquilo de C₂-C₆, perfluorocloalquilo de C₂-C₆, hidroxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, alquilo de C₁-C₄-carboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, haloalquilo de C₁-C₄-carboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆-tio, perfluoroalquilo de C₁-C₆-sulfínilo, perfluoroalquilo de C₁-C₆-sulfonilo, arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆ y arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, en el que el grupo arilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos R⁴, que pueden ser iguales o diferentes;
- 50 Y² e Y⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo de C₁-C₄; y

R^4 es halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄;

o una sal agroquímicamente aceptable o N-óxidos de los mismos.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos (enantiómeros y/o diastereoisómeros) o formas tautómeras. Esta invención cubre todos estos isómeros y tautómeros y sus mezclas en todas las proporciones, así como formas isotópicas, tales como compuestos deuterados.
- 10 Excepto que se indique de otro modo, alquilo, por sí mismo o como parte de otro grupo, tal como alcoxi, alquilcarbonilo o alcoxcarbonilo, puede ser de cadena lineal o ramificada y puede contener de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4, y lo más preferible 1 a 3. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo.
- 15 Los hidroxialquilos son grupos alquilo, que están sustituidos con uno o más grupos hidroxi, e incluyen, por ejemplo, hidroximetilo y 1,3-dihidroxipropilo.
- Halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo.
- 20 Los grupos haloalquilo pueden contener uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, e incluyen, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2-difluoroetilo. Los grupos perfluoroalquilo son grupos alquilo que están totalmente sustituidos con átomos de fluor, e incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoroprop-2-ilo y nonafluorobut-2-ilo.
- 25 Los grupos hidroxiperfluoroalquilo son grupos hidroxialquilo que están sustituidos en todas las posiciones disponibles con un átomo de fluor, e incluyen, por ejemplo, hexafluoro-2-hidroxiprop-2-ilo y octafluoro-2-hidroxibut-2-ilo.
- 30 Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 4 a 7, y lo más preferible 5 a 6, e incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo.
- Los grupos perfluorocicloalquilo son grupos cicloalquilo que están sustituidos en todas las posiciones disponibles con un átomo de fluor, e incluyen, por ejemplo, undecafluorociclohexilo.
- 35 Arilo incluye fenilo, naftilo, antracenilo, indenilo, fenantrenilo y bifenilo, prefiriéndose el fenilo.
- Los valores preferidos de R¹, R², R³, n, Q², Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ y R⁴ son, en cualquier combinación, como se exponen a continuación.
- 40 Preferiblemente, R¹ es hidrógeno.
- Preferiblemente, R² es hidrógeno.
- Preferiblemente, R³ es fluoro.
- 45 En un aspecto preferido, n es 0.
- En otro aspecto preferido, n es 1. Cuando n es 1, el grupo R³ está sustituido preferiblemente en la posición 2 del anillo de fenilo.
- 50 Preferiblemente, Y¹ es halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ o alquilo de C₁-C₃-tio. Más preferiblemente, Y¹ es fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, metiltio, o metoximetilo. Lo más preferible, Y¹ es cloro, bromo, metilo, etilo, o ciano.
- 55 Preferiblemente, Y² es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo. Más preferiblemente, Y² es hidrógeno o fluoro. Lo más preferible, Y² es hidrógeno.
- Preferiblemente, Y³ es perfluoroalquilo de C₂-C₆, perfluorocicloalquilo de C₂-C₆, hidroxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, o arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, en el que el grupo arilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos R⁴, que pueden ser iguales o diferentes. Más preferiblemente, Y³ es heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluorociclohexilo, heptafluoropropiltio, heptafluoropropilsulfinito o heptafluoropropilsulfonilo. Todavía más preferiblemente, Y³ es heptafluoroprop-1-ilo, heptafluoroprop-2-ilo, nonafluorobut-2-ilo o undecafluorociclohexilo. Lo más preferible, Y³ es heptafluoroprop-2-ilo, nonafluorobut-2-ilo o undecafluorociclohexilo.
- 65 Preferiblemente, Y⁴ es hidrógeno, cloro, fluoro o metilo. Más preferiblemente, Y⁴ es hidrógeno o fluoro. Lo más

preferible, Y^4 es hidrógeno.

Preferiblemente, Y^5 es halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ o alquilo de C₁-C₃-tio. Más preferiblemente, Y^5 es fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, metiltio, o metoximetilo. Lo más preferible, Y^5 es cloro, bromo, metilo, etilo, o ciano.

Preferiblemente, R⁴ es cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, o trifluorometoxi.

Lo más preferible, Q² se selecciona de

10 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-benzoiloxiprop-2-il)fenilo,

15 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenilo,

20 2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

25 2-bromo-6-etil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

30 2-cloro-6-ciano-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

35 2-cloro-6-metiltio-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

40 2,6-dibromo-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,

45 2,6-dibromo-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

50 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,

55 2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

60 2,6-dimetil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

65 2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenilo,

70 2-etyl-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

75 2-etyl-6-metil-4-(octafluoro-2-hidroxibut-2-il)fenilo,

80 2-metoximetil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo, y

85 2-metoxi-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo.

En una realización preferida de la invención,

45 R¹ y R² son ambos hidrógeno;

n es 0 ó 1;

50 Y¹ es halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ o alquilo de C₁-C₃-tio;

55 Y² e Y⁴ son ambos hidrógeno;

60 Y³ es heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluorociclohexilo, heptafluoropropiltio, heptafluoropropilsulfinito, o heptafluoropropilsulfonilo; e

65 Y⁵ es halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄ o alquilo de C₁-C₃-tio.

En una realización más preferida de la invención,

60 R¹ y R² son ambos hidrógeno;

n es 0 ó 1;

65 Y¹ es fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, metiltio, o metoximetilo;

70 Y² e Y⁴ son ambos hidrógeno;

- Y³ es heptafluoroprop-1-ilo, heptafluoroprop-2-ilo, nonafluorobut-2-ilo o undecafluorociclohexilo; e
 5 Y⁵ es fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, metiltio, o metoximetilo.
- En una forma de realización aún más preferida de la invención,
 10 R¹ y R² son ambos hidrógeno;
- n es 0 o 1;
 15 R³ es fluoro;
 Y¹ es cloro, bromo, metilo, etilo, o ciano;
 15 Y² e Y⁴ son ambos hidrógeno;
- Y³ es heptafluoroprop-2-ilo, nonafluorobut-2-ilo o undecafluorociclohexilo; e
 20 Y⁵ es cloro, bromo, metilo, etilo, o ciano.
- En un primer aspecto preferido de la invención,
 25 R¹ y R² son ambos hidrógeno;
- n es 1;
 25 R³ es 2-fluoro; y
- Q² se selecciona de
 30 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-benzoiloxiprop-2-il)fenilo,
 35 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenilo,
 35 2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 40 2-bromo-6-etil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 45 2-cloro-6-ciano-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 45 2-cloro-6-metiltio-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 50 2,6-dibromo-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,
 50 2,6-dibromo-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 55 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,
 55 2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 60 2,6-dimetil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 60 2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenilo,
 65 2-etil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 65 2-etil-6-metil-4-(octafluoro-2-hidroxibut-2-il)fenilo,
 65 2-metoximetil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo, y
 65 2-metoxi-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo.
- En un segundo aspecto preferido de la invención,
 65 R¹ y R² son ambos hidrógeno;

n es 0; y

Q² se selecciona de

- 5 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-benzoiloxiprop-2-il)fenilo,
 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenilo,

10 2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2-bromo-6-etil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

15 2-cloro-6-ciano-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2-cloro-6-metiltio-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,

20 2,6-dibromo-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,
 2,6-dibromo-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,

25 2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2,6-dimetil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenilo,

30 2-etil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2-etil-6-metil-4-(octafluoro-2-hidroxibut-2-il)fenilo,

35 2-metoximetil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo, y
 2-metoxi-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo.

Compuestos muy preferidos de fórmula (I) se seleccionan de

- 40 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metil-benzoilamino)-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)-fenil]-benzamida;
 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2-fluorobenzamida;

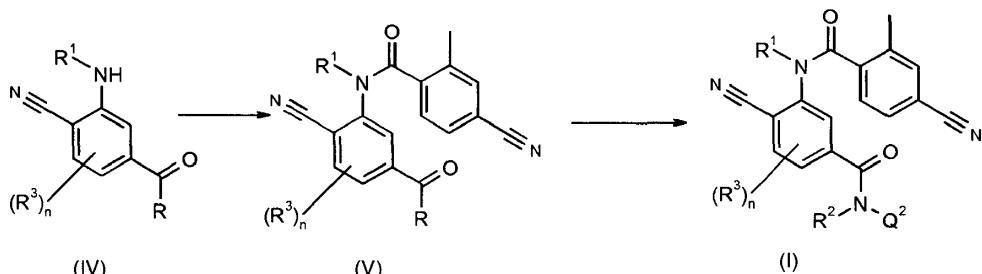
45 N-[2-cloro-6-ciano-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida;

50 N-[2-bromo-6-cloro-4-[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol]fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida;
 N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida;

55 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida;
 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida; y
 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida.

60 Los compuestos de la invención se pueden obtener mediante una variedad de métodos, por ejemplo, los métodos descritos en el documento WO 2008/074427.

65 1) Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante tratamiento de compuestos de fórmula (V), en la que R es OH, alcoxi de C₁-C₆, Cl, F o Br, con una amina de fórmula NHR²Q².



Cuando R es OH, dichas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC (N,N'-diciohexilcarbodiimida), EDC (hidrocloruro de 1-etil-3-[3-dimetilamino-propil]carbodiimida) o BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina o diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo, tal como hidroxibenzotriazol. Cuando R es Cl, dichas reacciones se pueden llevar a cabo en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)-piridina o diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Alternativamente, la reacción se puede realizar 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 de C₁-C₆, el éster se puede convertir directamente en la amida calentando juntos el éster y la amina en un proceso térmico.

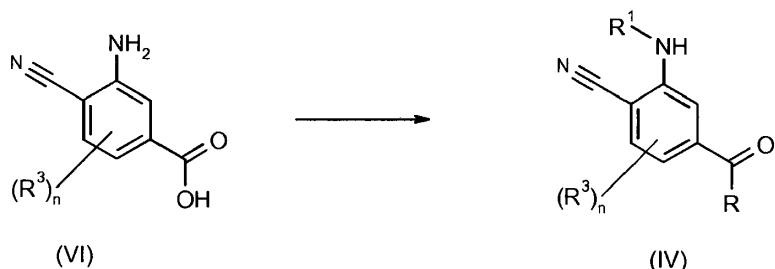
15 2) Los haluros de ácido de fórmula (V), en la que R es Cl, F o Br, se pueden obtener a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (V), en la que R es OH, en condiciones estándar, tales como tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

20 3) Los ácidos carboxílicos de fórmula (V), en la que R es OH, se pueden formar a partir de ésteres de fórmula (V), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, mediante tratamiento del éster con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico, en un disolvente, tal como etanol y/o agua.

25 4) Los ésteres de fórmula (V), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, se pueden obtener mediante tratamiento de compuestos de fórmula (IV), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, mediante acilación con el ácido 2-metil-4-cianobenzoico o un derivado de haluro de ácido procedente de ácido 2-metil-4-cianobenzoico, en el que el haluro es Cl, F o Br, en condiciones estándar como se describe en 1).

30 5) Los ácidos de fórmula (V), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, se pueden obtener mediante tratamiento de compuestos de fórmula (IV), en la que R es OH, mediante acilación con ácido 2-metil-4-cianobenzoico o un haluro de ácido derivado de ácido 2-metil-4-cianobenzoico, en el que el haluro es Cl, F o Br, en condiciones estándar como se describe en 1).

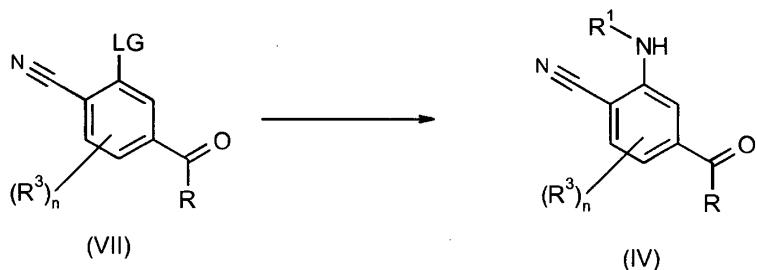
35 6) Los compuestos de fórmula (IV), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante tratamiento secuencial con un alcohol R-OH en condiciones ácidas, y formando después el enlace N-R¹.



Por ejemplo, se pueden usar reacciones basadas en versiones oxidadas de los alcoholes, tales como los aldehídos y cetonas correspondientes, o basadas en análogos más activados de los alcoholes, tales como los haluros o sulfonatos correspondientes. Como alternativa, la aminación reductora se puede lograr mediante tratamiento de la amina con un aldehído o cetona y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio. Como alternativa, la alquilación se puede lograr tratando la amina con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo, opcionalmente en presencia de una base. Como alternativa, la arilación se puede lograr mediante tratamiento de la amina con un haluro de arilo o un sulfonato en presencia de un sistema de catalizador/ligando, a menudo un complejo de paladio (0). Los compuestos de fórmula (VI) y los alcoholes de fórmula R-OH son compuestos conocidos o se pueden obtener mediante métodos conocidos, conocidos por la persona experta en la técnica.

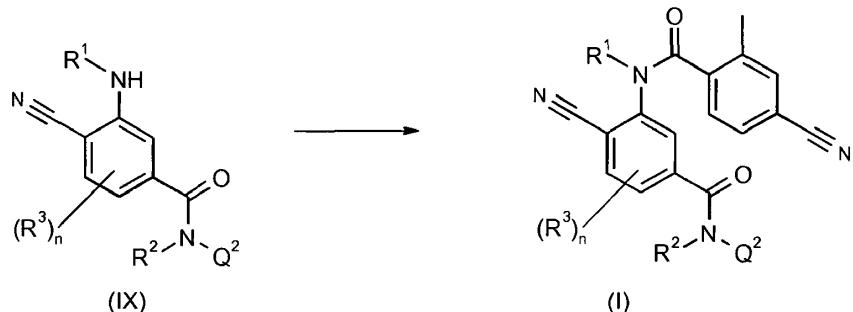
5

7) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV), en la que R es alcoxi de C₁-C₆, se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (VII), en la que R es alcoxi de C₁-C₆ y LG es un grupo saliente, tal como fluoro, cloro o sulfonato, vía desplazamiento nucleofílico del grupo saliente mediante una amina de la fórmula R¹-NH₂.

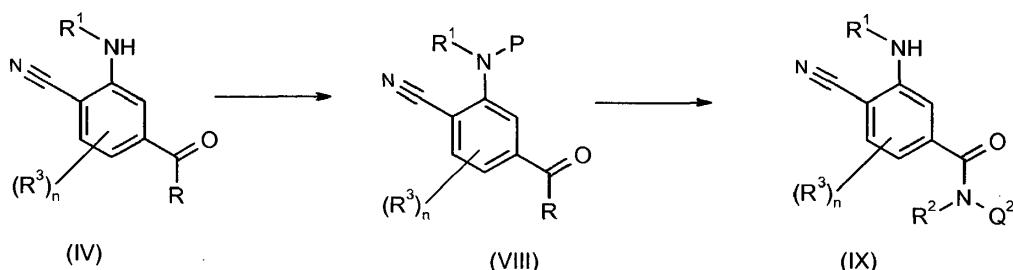


Los compuestos de fórmula (VII) y las aminas de fórmula R^1-NH_2 son compuestos conocidos o se pueden obtener mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica.

15 8) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (IX) con el ácido 2-metil-4-cianobenzoico o un derivado de haluro de ácido procedente del ácido 2-metil-4-cianobenzoico, en el que el haluro es Cl, F o Br, en condiciones estándar como se describe en 1).



20 9) Los compuestos de fórmula (IX) se pueden formar a partir de compuestos de fórmula (VIII), en la que P es un grupo protector adecuado y R es OH, Cl o alcoxi de C₁-C₆, mediante formación de enlace de amida con una amina de fórmula NHR²Q² en condiciones estándar como se describe en 1), seguido de la eliminación del grupo protector P en condiciones estándar.



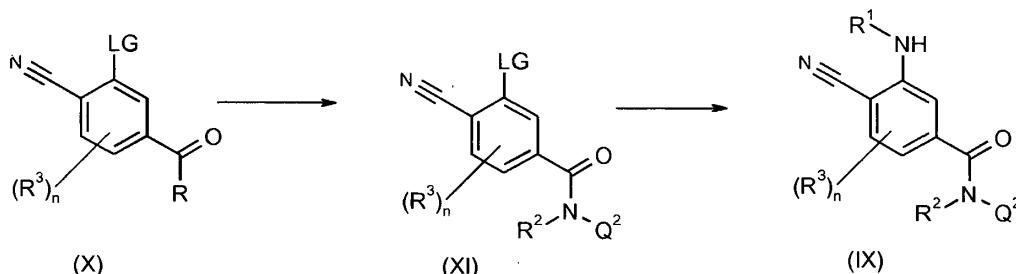
25

30 10) Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R es OH o alcoxi de C₁-C₆, se pueden obtener mediante la protección de la funcionalidad amina en compuestos de fórmula (IV), en la que R es OH o alcoxi de C₁-C₆. Los grupos protectores adecuados incluyen carbamatos, tales como *terc*-butiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo y benciloxicarbonilo, grupos trialquilsililo, tales como *terc*-butildimetsilsililo, y grupos acilo, tales como acetilo. La formación y eliminación de tales grupos se da ampliamente en la bibliografía, y es conocida por el experto en la técnica.

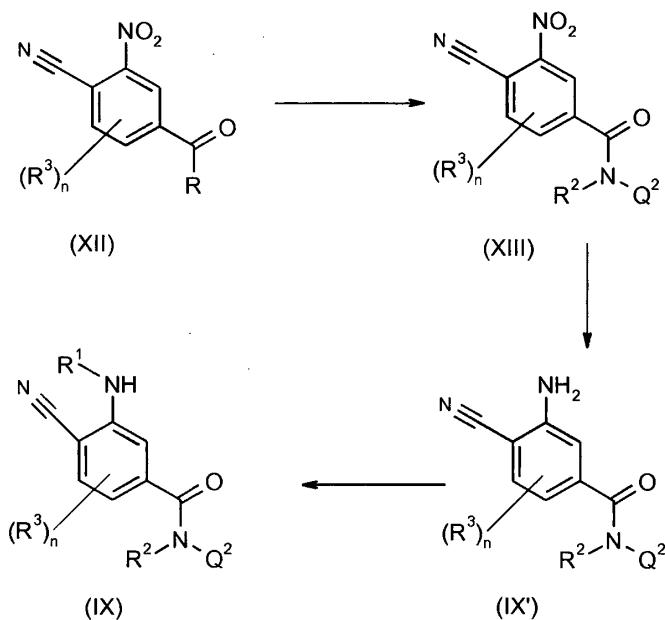
35 C₁-C₆, se pueden hidrolizar a los ácidos, en los que R es OH, mediante tratamiento con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente, tal como etanol. Los ácidos se pueden convertir en los cloruros de ácido, en los que R es Cl, mediante tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo como se describe en 2) y 3).

12) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV), en la que R es OH, Cl, F, Br o alcoxi de C₁-C₆, se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (IX) mediante formación de enlace de amida con una amina de fórmula NHR²Q² en condiciones estándar como se describe en 1).

- 5 13) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX), se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (XI), en la que LG es un grupo saliente tal como yodo, bromo, cloro o sulfonato, mediante desplazamiento del grupo saliente con un compuesto de fórmula R'-NH₂ u otro análogo de imina con un catalizador metálico, seguido de la hidrólisis. Véanse, por ejemplo: Chemical Communications (2009), (14), 1891-1893 o Journal of Organic Chemistry (2000), 65(8), 2612-2614. Los compuestos de fórmula (X) y fórmula (IV) son compuestos conocidos o se pueden obtener mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica.
- 10



- 15 14) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar mediante formación de un enlace N-R¹ en un compuesto de fórmula (IX') usando los métodos como se describen en 6).

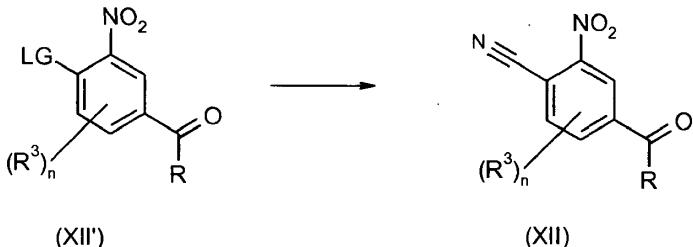


- 20 15) Los compuestos de fórmula (IX'), se pueden obtener mediante reducción de un nitrocompuesto de fórmula (XIII), tal como mediante tratamiento con cloruro de estaño en condiciones ácidas, o hidrogenación catalizada por un metal noble tal como paladio sobre carbono.

- 25 16) Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden derivar de compuestos de fórmula (XII), en la que R es OH, Cl, o alcoxi de C₁-C₆, vía acilación con una amina de fórmula NHR²Q² en condiciones estándar como se describe en 1).

- 30 17) Para compuestos de fórmula (XII), los ésteres, en los que R es alcoxi de C₁-C₆, se pueden hidrolizar a los ácidos, en los que R es OH, mediante tratamiento con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente, tal como etanol, como se describe en 3). Los ácidos se pueden convertir a los cloruros de ácido, en los que R es Cl, mediante tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo como se describe en 2). Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos o se pueden obtener mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica.

- 35 18) Los compuestos de fórmula (XII) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (XII') en la que LG es halógeno, tal como fluoruro o cloruro, mediante reacción con una sal de cianuro, tal como cianuro potásico, opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato potásico.



- 5 El desplazamiento de un halógeno con cianuro también se puede llevar a cabo en intermedios de fórmula (XIII), en los que el grupo ciano sustituye a un grupo saliente tal como fluoruro o cloruro. En ambos casos, la presencia del grupo nitro facilita el desplazamiento del grupo saliente por el ión cianuro.
- 10 19) Los compuestos de fórmula (XII) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (XII'), en la que LG es una amina, mediante reacción con una sal de cianuro, tal como cianuro de cobre, vía una reacción de diazotación. El desplazamiento de una amina con cianuro también se puede llevar a cabo en intermedios de fórmula (XIII), en los que el grupo ciano sustituye a un grupo saliente tal como amina.
- 15 20) Los compuestos de fórmula (XII) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (XII'), en la que LG es un halógeno tal como Br o I, mediante reacción con una sal de cianuro, tal como cianuro de cobre o cianuro de cinc, vía una reacción catalizada por metal, tal como catalizador de paladio. Véase, por ejemplo: Synthetic Communications (1994), 24(6), 887-90. El desplazamiento del halógeno con cianuro también se puede llevar a cabo en intermedios de fórmula (XIII), en los que el grupo ciano sustituye a un grupo saliente tal como bromuro o yoduro.
- 20 21) Los compuestos de fórmula (I), (V), (IV), (VI), (VII), (IX), (VIII) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (I), (V), (IV), (VI), (VII), (IX), (VIII) en los que el grupo ciano sustituye a un grupo saliente tal como bromuro o yoduro mediante la misma reacción descrita en 20).
- 25 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 acáridos, nematodos y moluscos. Los insectos, ácaros, nematodos y moluscos se denominarán conjuntamente aquí 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 alimentarios 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 asociadas con daños a estructuras hechas por el hombre y a la transmisión de enfermedades de seres humanos y animales; y también plagas molestas (tales como moscas).
- 30 35 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. (cápsides), *Dysdercus* spp. (cápsides), *Nilaparvata lugens* (saltaplantas), *Nephrotettix incincticeps* (saltahojas), *Nezara* spp. (chinches), *Euschistus* spp. (chinches), *Leptocoris* spp. (chinches), *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 bimaculado), *Tetranychus cinnabarinus* (ácaro color carmín), *Phyllocoptura oleivora* (ácaro del tostado en cítricos), *Polyphagotarsoneurus 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 soplido), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta 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), *Damalinia* 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), *Trichostongylus* spp. (nematodo

gastrointestinal) y *Derooceras 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 moluscocida, de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una plaga, a un lugar donde existe 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.

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 (cánola) 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®.

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®.

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.

También debe entenderse que los cultivos son aquellos que se obtienen mediante métodos de reproducción convencionales o ingeniería genética, y contienen los denominadas rasgos de producción (por ejemplo, estabilidad de almacenamiento mejorada, mayor valor nutricional y sabor mejorado).

Para aplicar un compuesto de fórmula (I) como un insecticida, acaricida, nematocida o moluscocida 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 interfasas líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y, con ello, conduciendo a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsionamiento y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto formulaciones sólidas como líquidas) comprendan, en peso, 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.

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.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o moluscocida que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista insecticida, acaricida, nematocida y moluscocida, de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente adecuado para la misma. La composición es preferentemente una composición insecticida o acaricida.

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).

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.
- 5 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).
- 10 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).
- 15 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 pómex, 20 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 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 25 polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). En los gránulos también pueden incluirse uno o más aditivos adicionales (por ejemplo, un agente emulsionante, un agente humectante o un agente dispersante).
- 30 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).
- 35 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 (tales como dimetilamida de ácidos grasos de C₈-C₁₀) 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 alto 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.
- 40 50 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 que está presente puede determinarse mediante medidas 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.
- 45 55 60 65 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.

- 5 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propelente 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.
- 10 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.
- 15 10 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 15 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.
- 20 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 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 (ingredientes que pueden ayudar a, o modificar, la acción de un compuesto de fórmula (I)).
- 25 20 Un compuesto de fórmula (I) también puede formularse para su uso como un tratamiento para semillas, por ejemplo como una composición en polvo, incluyendo 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, incluyendo un concentrado fluido (FS), una disolución (LS) o una suspensión en cápsula (CS). Las 25 preparaciones de composiciones de DS, SS, WS, FS y LS son muy similares, respectivamente, a las de las 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 adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera formadora de película).
- 30 30 Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser SFA de superficie de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.
- 35 Los SFA adecuados del tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.
- 40 35 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 triisopropilaftalensulfonato sódico), éter sulfatos, 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, parafin- u olefinsulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.
- 45 40 Los SFA adecuados de tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.
- 50 Los SFA adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquíleno, 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 ácidos grasos con polietilenglicol); óxidos de amina (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.
- 55 50 Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas hinchables (tales como bentonita o atapulgita).
- 60 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 crecimiento 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 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 proporción elevada del ingrediente 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 esta 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 ingrediente activo de la composición, o puede combinarse con uno más ingredientes activos adicionales tales como un plaguicida, fungicida, agente sinético, herbicida o regulador del crecimiento de las plantas, cuando sea apropiado. Un ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro de actividad más amplio o una persistencia aumentada en un lugar; synergizar 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 ingrediente activo adicional particular dependerá de la utilidad pretendida de la composición. Los ejemplos de plaguicidas adecuados incluyen los siguientes:
- a) Piretroides, tales como permeterina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-циhalotrina), bifentrina, fenpropatripa, 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, monocrotifos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifos, fosalone, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxima, pirimifos-metilo, pirimifos-etilo, fenitrotiona, fostiazato o diazinon;
 - c) Carbamatos (incluyendo carbamatos de arilo), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
 - d) Benzoilureas, tales como diflubenzuron, triflumuron, hexaflumuron, flufenoxuron o clorofluazuron;
 - 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, azadiractina o espinetoram;
 - 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;
- 5 k) Agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- l) Compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprida, tiacloprida, acetamiprida, nitenpiram, dinotefurano, tiameksam, clotianidina, nitiacina o flonicamid;
- 10 m) Diacilhidracinas, tales como tebufenocida, cromafenocida o metoxifenocida;
- n) Éteres de difenilo, tales como diofenolano o piriproxifeno;
- 15 o) Indoxacarb;
- p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina.
- r) Espirotetramat, espirodiclofeno o espiromesifeno;
- 20 s) Diamidas, tales como flubendiamida, clorantraniliprol o ciantraniliprol;
- t) Sulfoxaflor; o
- 25 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 buprofeca) 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-larvicias, tales como clofentecina, flubencimina, hexitazox o tetradifon; acaricidas motilicias, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencílico, o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilona, ciromicina, metopreno, clorfluazuron o diflubenzuron).

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, α -[N-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- γ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-N,N-dimetil-5-p-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamicidazosulfamida), 3,5-dicloro-N-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxo-propil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), N-alil-4,5-dimetil-2-trimetilsililtofen-3-carboxamida (MON65500), N-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxy)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, hidrocloruro de carbendacima, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonilo, clorozolinato, clocilacon, compuestos que contienen cobre, tales como oxicloruro de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, mezcla de talato de cobre y Burdeos, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, debacarb, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanida, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato 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)- β -alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fenpiclonilo, fenpropidin, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, fermzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanilo, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), butilcarbamato de isopropanilo, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mane, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominoestrobina, miclobutanilo, neoasicina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-*isopropilo*, nuarimol, ofurace, compuestos orgánicos de mercurio, oxadixilo, oxasulfuron, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, óxido de fenacina, fosetyl-A1, ácidos fosforosos, ftalida, picoxiestrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, pirazofos, pirifeno, pirimetanilo, piroquilon, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintoceno, sipconazol (F-155), pentaclorofenato sódico, espiroxamina, estreptomicina, azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno, tetaconazol, tiabendazol, tifluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolcoflos-metilo, tolifluanida, triadimenol, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclavol, 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, por el suelo o las hojas.

- 5 Ejemplos de agentes sinérgicos adecuados para uso en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxan y dodecilimidazol.
- 10 Herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas adecuados para su inclusión en las composiciones dependerán del objetivo pretendido y del efecto requerido.
- 15 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™.
- 20 20 Algunas mezclas pueden comprender ingredientes 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 ingrediente 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 ingredientes activos en la misma fase acuosa continua dispersando el ingrediente activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a la de un SC), pero dispersando el ingrediente 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).

Ejemplos de preparación

- 25 En 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; $[MH]^+$ = masa molecular del catión molecular; $[M-H]^-$ = masa molecular del anión molecular.

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

Método 1

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejecorpulverización, 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, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm, temperatura (°C) 60, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% de ácido fórmico, B = acetonaítrilo / metanol (4:1, v/v) + 0,04% de ácido fórmico.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,00	95,0	5,0	1,700
	2,00	0,0	100,0	1,700
	2,80	0,0	100,0	1,700
	2,90	95,0	5,0	1,700
	3,10	95,0	5,0	1,700

35

Método 2

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejecorpulverización, polaridad: ionización positiva o negativa, capilar (kV) 3,10, 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.			
----	--	--	--	--

ES 2 453 070 T3

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 C 18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm, temperatura (°C) 60, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% de ácido fórmico, B = acetonitrilo / metanol (4:1, v/v) + 0,04% de ácido fórmico.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,00	95,0	5,0	1,700
	2,00	0,0	100,0	1,700
	2,80	0,0	100,0	1,700
	2,90	95,0	5,0	1,700
	3,10	95,0	5,0	1,700

Método 3

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), parámetro del instrumento: método de ionización: ejectropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 2,00, 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.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,00	95,0	5,0	1,700
	2,00	0,0	100,0	1,700
	2,80	0,0	100,0	1,700
	2,90	95,0	5,0	1,700
	3,00	95,0	5,0	1,700

Método 4

MS	Espectrómetro de masas ZMD de Micromass (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejectropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,80, cono (V) 30,00, temperatura de la fuente (°C) 80, temperatura de desolvatación (°C) 200, caudal del gas de desolvatación (l/h) 600, intervalo de masas: 150 a 1000 Da.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,00	95,0	5,0	1,700
	2,00	0,0	100,0	1,700
	2,80	0,0	100,0	1,700
	2,90	95,0	5,0	1,700
	3,00	95,0	5,0	1,700

LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimento de la columna calentada y detector de longitud de onda.			
	Columna: Phenomenex Gemini C 18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm, temperatura (°C) 60, gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% de ácido fórmico, B = acetonitrilo / metanol (4:1, v/v) + 0,04% de ácido fórmico.			
	Tiempo (min)	A%	B%	Caudal (ml/min)
	0,00	95,0	5,0	1,700
	2,00	0,0	100,0	1,700
	2,80	0,0	100,0	1,700
	2,90	95,0	5,0	1,700

ES 2 453 070 T3

2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
3,10	95,0	5,0	1,700

Método 5

MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), parámetro del instrumento: método de ionización: ejectropulverización, polaridad: ionización positiva (o negativa), capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00 (AIDA: 45V), extractor (V) 2,00, 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: 100 a 900 Da.		
LC	HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolvente, bomba cuaternaria (ZCQ) / bomba binaria (ZDQ), compartimento de la columna calentada y detector de conjunto de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C 18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angström, 30 x 3 mm, Temp.: 60°C, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% de HCOOH, B = acetonitrilo / metanol (4:1, v/v) + 0,04% de HCOOH.		
	Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95,0	5,0
	2,00	0,0	100,0
	2,80	0,0	100,0
	2,90	95,0	5,0
	3,00	95,0	5,0
			Caudal (ml/min)
			1,700
			1,700
			1,700
			1,700

Método D

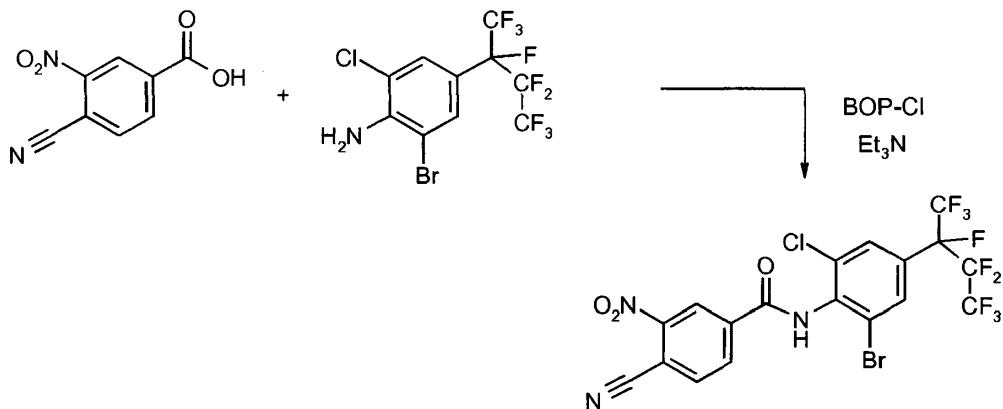
MS	Espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo), método de ionización: ejectropulverización, polaridad: ionización positiva, capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 350, caudal del gas del cono (l/h) 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 C 18, tamaño de partícula 3 µm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm, temperatura (°C) 60, intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 200 a 500, gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% de ácido fórmico, B = acetonitrilo / metanol (4:1, v/v) + 0,04% de ácido fórmico.		
	Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95,0	5,0
	2,00	0,0	100,0
	2,80	0,0	100,0
	2,90	95,0	5,0
	3,10	95,0	5,0
			Caudal (ml/min)
			1,700
			1,700
			1,700
			1,700

5

1. Preparación de intermedios (los Ejemplos 1.1 a 1.7 son ejemplos de referencia)

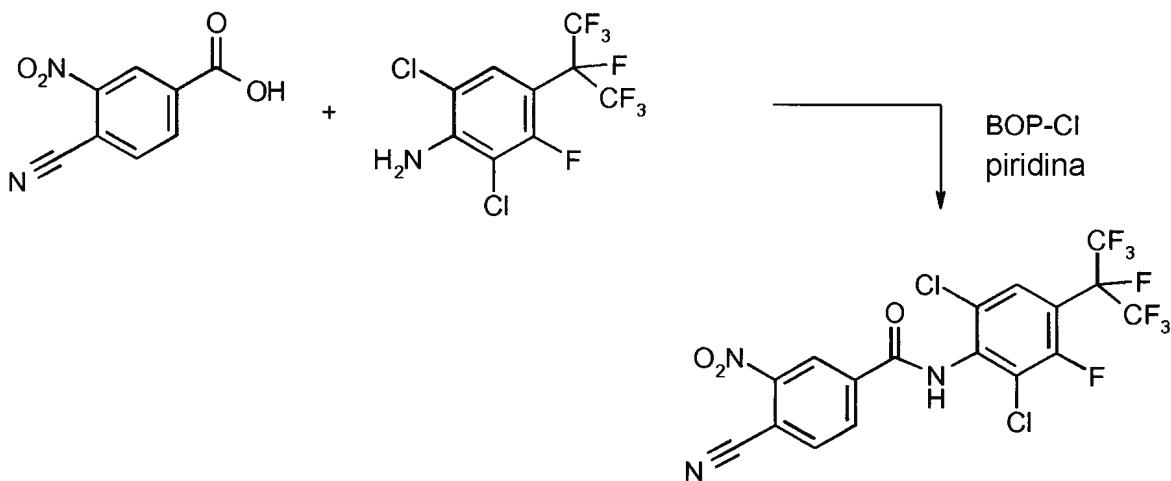
Ejemplo 1.1: *N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida*

10



A una suspensión de 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenilamina (Ejemplo 3.3) (70 g, 165 mmoles) en 1,2-dicloroetano (660 ml) se añadió trietilamina (50,09 g, 495 mmoles), seguido de ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427) (63,4 g, 330 mmoles) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fósforico ("BOP-Cl") (84 g, 330 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 horas. La reacción se paralizó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1M) (500 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y con salmuera. La fase acuosa se extrajo dos veces con 1,2-dicloroetano. 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 7:3) para dar *N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida (89 g, rendimiento del 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (s, 1H).

Ejemplo 1.2: 4-ciano-N-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etyl)fenil]-3-nitrobenzamida



A una disolución de 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil)fenilamina (Ejemplo 3.2) (3,48 g, 10 mmoles) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427) (3,84 g, 20 mmoles) en diclorometano (40 ml) se añadió piridina (4,17 ml, 30 mmoles) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (“BOP-Cl”) (5,09 g, 20 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se paralizó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1N) (50 ml). Despues, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, 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 7:3) para dar 4-ciano-N-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etyl)fenil]-3-nitrobenzamida (4,76 g, rendimiento del 91%). LC-MS (Método 2): RT = 2,08, [M-H]⁻ = 520.

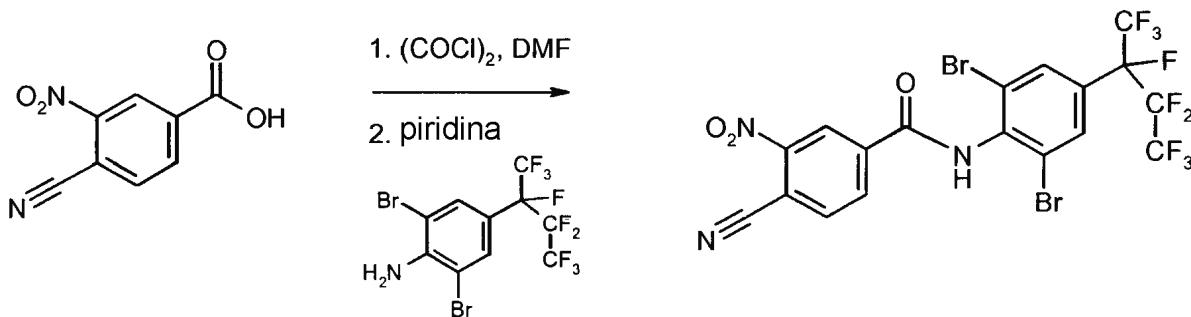
De forma similar, 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-2,3-difluorobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (Ejemplo 3.2) y ácido 4-ciano-2,3-difluoro-benzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,11, [M-H]⁻ = 543.

De forma similar, 4-ciano-N-[2-etyl-6-metil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2-(4-amino-3-etyl-5-metilfenil)-1,1,1,3,3,4,4,4-octafluorobutan-2-ol (Ejemplo 3.5).

y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,85 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 3,82 (bs, 1H), 2,64 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

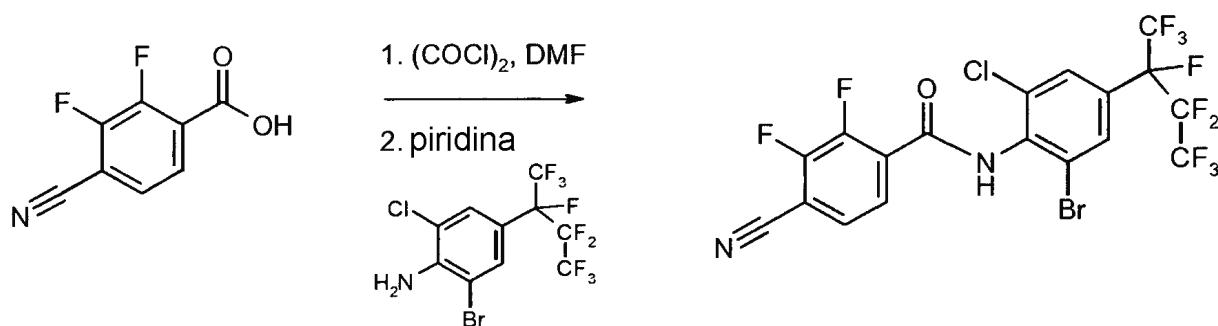
- 5 De forma similar, éster 1-[3-bromo-5-cloro-4-(4-ciano-3-nitrobenziloamino)-fenil]-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilico del ácido benzoico se obtuvo a partir de éster 1-(4-amino-3-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilico del ácido benzoico (Ejemplo 3.8) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,85 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,57 (m, 3H).
- 10 De forma similar, N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilamina (Ejemplo 3.3) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (obtenido como en el documento WO 2008/074427). El compuesto se usó sin purificación adicional después del tratamiento.

15 **Ejemplo 1.3: 4-ciano-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-3-nitrobenzamida**



- 20 A una suspensión de ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427) (30 g, 156 mmoles) en diclorometano (150 ml) se añadió cloruro de oxalilo (15,88 ml, 187 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (150 ml). Una disolución de 2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenilamina (Ejemplo 3.2) (55 g, 117,3 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y piridina (12,57 ml, 156,4 mmoles) se enfrió a 0°C, y se añadió la disolución de cloruro de 4-ciano-3-nitrobenzoilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml), y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 200 ml). 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 4:1) para dar 4-ciano-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (28 g, rendimiento del 37%). LC-MS (Método 2): RT = 2,24, [M-H]⁻ = 642.
- 25 De forma similar, 4-ciano-N-[2-metoxi-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metoxi-6-metilfenilamina (Ejemplo 3.1) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,04, [M-H]⁻ = 528.
- 30 De forma similar, 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (Ejemplo 3.2) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,08, [M-H]⁻ = 553.
- 35 De forma similar, 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (Ejemplo 3.2) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,06, [M-H]⁻ = 502 (M-H⁺).
- 40 De forma similar, 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilamina (preparada como se describe en el documento WO 2009/030457) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 3): RT = 2,06, [M-H]⁻ = 502 (M-H⁺).
- 45 De forma similar, 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilamina (preparada como se describe en el documento WO 2009/030457) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 3): RT = 2,06, [M-H]⁻ = 502 (M-H⁺).

Ejemplo 1.4: N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-2,3-difluorobenzamida



A una disolución de ácido 4-ciano-2,3-difluoro-benzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427) (1,831 g, 10 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (2 gotas) en diclorometano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (1,27 ml, 15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (75 ml). La disolución se añadió gota a gota a una disolución de 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (Ejemplo 3.3) (4,245 g, 10 mmoles) en una mezcla de piridina (1,6 ml, 20 mmoles) y tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso (1M), y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas 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 8:2) para dar *N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-2,3-difluorobenzamida (4,18 g, rendimiento del 71%).

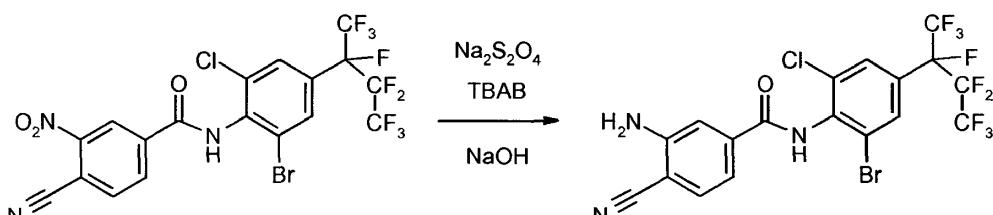
LC-MS (Método 2): RT = 2,14, [M-H]⁻ = 587.

De forma similar, 4-ciano-*N*-(2,6-dimetil-4-undecafluorociclohexilfenil)-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dimetil-4-undecafluorociclohexilfenilamina (Ejemplo 3.1) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,16, [M-H]⁻ = 574.

De forma similar, 4-ciano-*N*-[2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (Ejemplo 3.1) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,07, [M-H]⁻ = 512.

De forma similar, *N*-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida se obtuvo a partir de 2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenilamina (Ejemplo 3.4) y ácido 4-ciano-3-nitrobenzoico (preparado como se describe en el documento WO 2008/074427). LC-MS (Método 2): RT = 2,12, [M-H]⁻ = 564.

Ejemplo 1.5: 3-amino-*N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-4-cianobenzamida



A una disolución de *N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)-fenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.1) (92,7 g, 154,8 mmoles) en tetrahidrofurano (800 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,1 M) (270 ml), hidrosulfito de sodio (80,9 g, 464,4 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio ("TBAB") (4,99 g, 15,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, hidrogenocarbonato de sodio acuoso (10% p/v) (400 ml) 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 5:1) para dar 3-amino-*N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-cianobenzamida (69 g, rendimiento del 78,4%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,7 (s, 2H).

De forma similar, 3-amino-4-ciano-*N*-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-*N*-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]-3-nitrobenzamida

(Ejemplo 1.2). LC-MS (Método 2): RT = 2,00, [M-H]⁻ = 490.

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[2-ethyl-6-metil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2-ethyl-6-metil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.2). LC-MS (Método 2): RT = 1,87, [M + H]⁺ = 498.

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.3). LC-MS (Método 2): RT = 2,06, [M + H]⁺ = 614.

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[2-metoxi-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2-metoxi-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.3). LC-MS (Método 1): RT = 1,99, [M-H]⁻ = 498.

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.3). LC-MS (Método 2): RT = 2,01, [M + H]⁺ = 524/526.

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-(2,6-dimetil-4-undecafluorociclohexilfenil)-benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-(2,6-dimetil-4-undecafluorociclohexilfenil)-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.4). LC-MS (Método 2): RT = 2,10, [M + H]⁺ = 546.

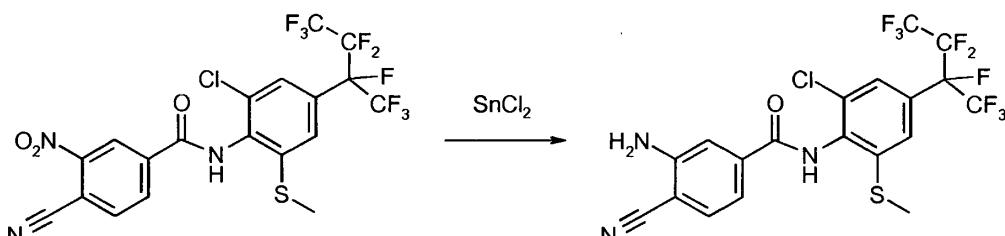
De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2,6-dimetilfenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.4). LC-MS (Método 2): RT = 2,00, [M-H]⁻ = 482.

De forma similar, éster 1-[4-(3-amino-4-cianobenzoilamino)-3-bromo-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletílico del ácido benzoico se obtuvo a partir de éster 1-[3-bromo-5-cloro-4-(4-ciano-3-nitrobenzoilamino)fenil]-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletílico del ácido benzoico (Ejemplo 1.2). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,12 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51-7,59 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,64 (bs, 2H).

De forma similar, 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etyl)fenil]benzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.3). LC-MS (Método 3, positivo): RT = 1,98, [M-H]⁻ = 474 (M + H⁺).

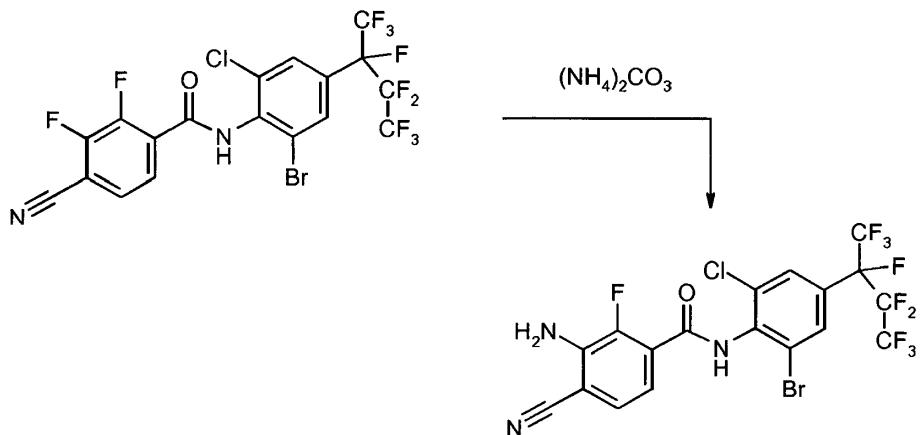
De forma similar, 3-amino-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etyl)fenil]-4-cianobenzamida se obtuvo a partir de N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.2) RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,64 (bs, 2H).

Ejemplo 1.6: 3-amino-N-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-cianobenzamida



A una disolución de N-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-ciano-3-nitrobenzamida (Ejemplo 1.4) (13,0 g, 23 mmoles) en isopropanol (110 ml) se añadió cloruro de estaño (15,69 g, 82,8 mmoles). La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso (37% p/v) (22 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se evaporó alrededor de un tercio del volumen total de isopropanol. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla, seguido de hidróxido de sodio acuoso (4 N) para ajustar el pH hasta 8 a 9. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 ml). 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: acetato de etilo/ciclohexano 1:2 hasta 1:1) para dar 3-amino-N-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-cianobenzamida (5,65 g, rendimiento 45, 8%). LC-MS (Método 1): RT = 2,03, [M-H]⁻ = 536.

Ejemplo 1.7: 3-amino-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-4-ciano-2-fluorobenzamida



5 A una disolución de *N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-4-ciano-2,3-difluorobenzamida (Ejemplo 1.4) (4,08 g, 6,92 mmoles) en dimetilsulfóxido (69 ml) se añadió carbonato de amonio (1,529 g, 15,92 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica 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 8:2) para dar 3-amino-*N*-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)fenil]-4-ciano-2-fluorobenzamida (1,88 mg, rendimiento del 46,3%).

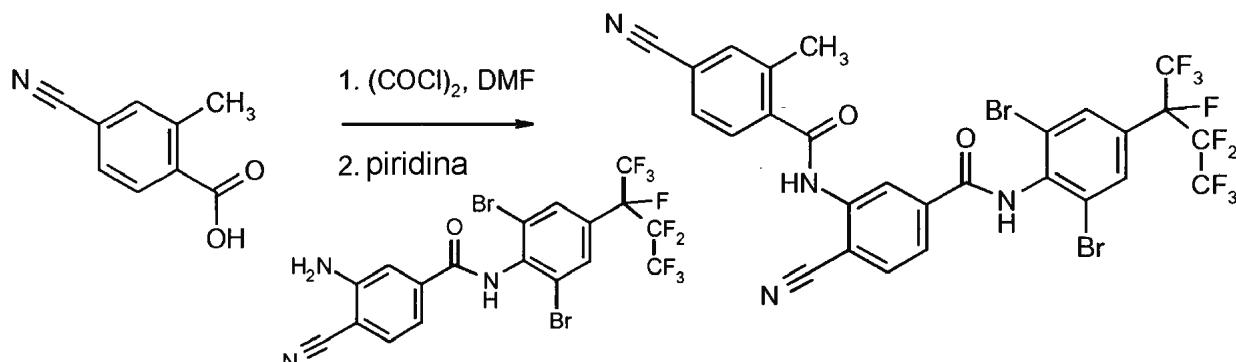
10 LC-MS (Método 2): RT = 2,06, [M-H]⁻ = 584.

15 De forma similar, 3-amino-4-ciano-*N*-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2-fluorobenzamida se obtuvo a partir de 4-ciano-*N*-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2,3-difluorobenzamida (Ejemplo 1.2). LC-MS (Método 2): RT = 2,03, [M-H]⁻ = 540.

2. Preparación de compuestos de fórmula (I)

20 **Ejemplo 2.1:** 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-*N*-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida

(Compuesto nº A4 de la Tabla A)



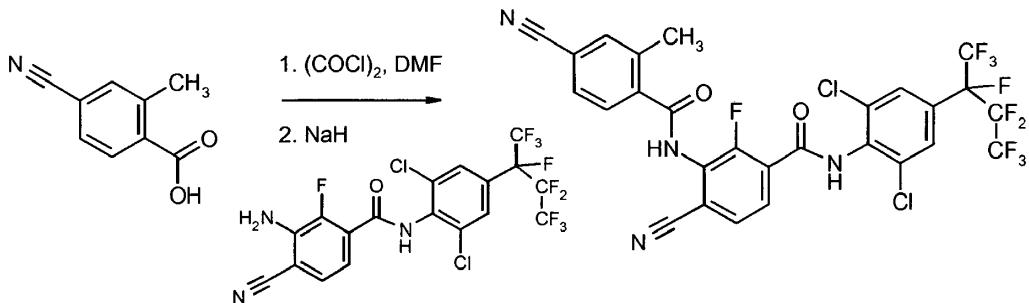
25 A una suspensión de ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (Ejemplo 3.7) (0,5 g, 3,10 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,315 ml, 3,72 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de *N,N*-dimetilformamida ("DMF") (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a refljo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró, y el residuo se suspendió en tetrahidrofuran (5 ml). Una disolución de 3-amino-4-ciano-*N*-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5) (1,43 g, 2,30 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofuran (5 ml) y piridina (0,498 ml, 6,2 mmoles) se enfrió hasta 0°C, y se añadió la disolución de cloruro de 4-ciano-2-metilbenzoilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 20 ml). 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 4:1) para dar el Compuesto nº A4 de la Tabla A (0,752 g, rendimiento del 43%).

- 5 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-etil-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Compuesto nº A1 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2-etil-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (obtenida como en el documento WO 2008/074427).
- 10 De forma similar, N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida (Compuesto nº A2 de la tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-cianobenzamida (Ejemplo 1.5).
- 15 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (Compuesto nº A3 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (preparada como se describe en el documento WO 2008/074427).
- 20 De forma similar, N-[2-bromo-6-etil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida (Compuesto nº A5 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-N-[2-bromo-6-etil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-cianobenzamida (preparada como se describe en el documento WO 2008/074427).
- 25 De forma similar, N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-2-fluorobenzamida (Compuesto nº A6 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-ciano-2-fluorobenzamida (Ejemplo 1.7).
- 30 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Compuesto nº A8 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 35 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metoximetil-6-metilfenil]benzamida (Compuesto nº A9 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metoximetil-6-metilfenil]benzamida (preparada como se describe en el documento WO 2008/074427).
- 40 De forma similar, N-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida (Compuesto nº A10 de la Tabla A) se obtuvo a partir 3-amino-N-[2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenil]-4-cianobenzamida (Ejemplo 1.6).
- 45 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-metoxi-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Compuesto nº A11 de la Tabla A) se obtuvo a partir 3-amino-4-ciano-N-[2-metoxi-6-metil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 50 De forma similar, éster 1-[3-bromo-5-cloro-4-[4-ciano-3-(4-ciano-2-metilbenzoilamino)benzoilamino]fenil]-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilico del ácido benzoico (Compuesto nº A12 de la Tabla A) se obtuvo a partir de éster 1-[4-(3-amino-4-ciano-benzoilamino)-3-bromo-5-clorofenil]-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilico del ácido benzoico (Ejemplo 1.5). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,52-7,75 (m, 8H), 2,60 (s, 3H).
- 55 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (Compuesto nº A14 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 60 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-etil-6-metil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Compuesto nº A15 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2-etil-6-metil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 65 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Compuesto nº A16 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 70 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenil]benzamida (Compuesto nº A17 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).
- 75 De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (Compuesto nº A19 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenil]benzamida (Ejemplo 1.5).

De forma similar, 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida (Compuesto nº A20 de la Tabla A) se obtuvo a partir de 3-amino-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]-4-cianobenzamida (Ejemplo 1.5). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,24 (sb, 1H), 8,15 (sb, 1H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 2.2: 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2-fluorobenzamida

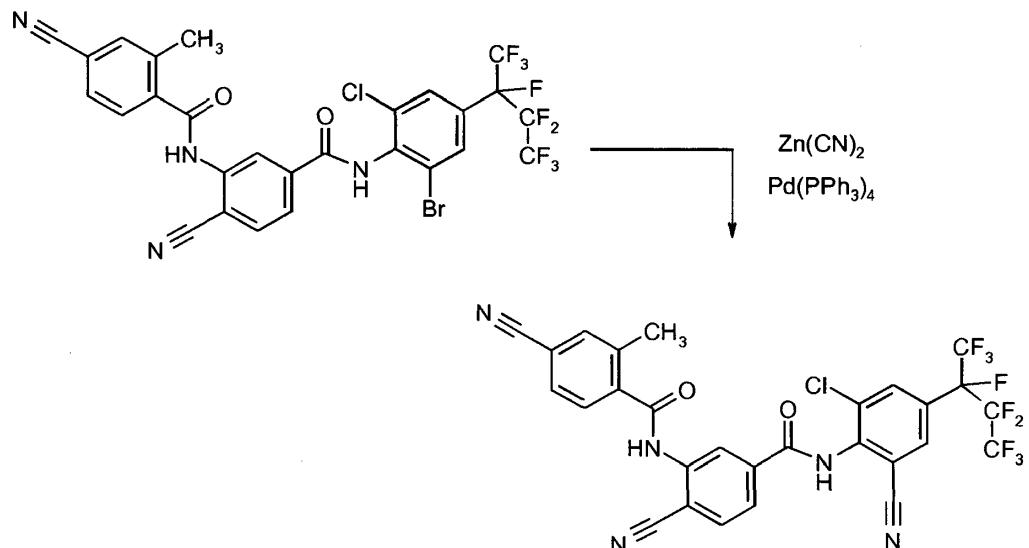
10 (Compuesto nº A18 de la Tabla A)



15 A una suspensión de 3-amino-4-ciano-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2-fluorobenzamida (Ejemplo 1.7) (0,054 g, 0,10 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida ("DMA") (1 ml) se añadió hidruro de sodio (55% p/v) (0,018 g, 0,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió cloruro de 4-ciano-2-metilbenzoilo (véase la primera parte del Ejemplo 2.1) (0,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 20 ml). 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 7:3) para dar el Compuesto nº A18 de la Tabla A (0,010 g, rendimiento del 15%).

20 **Ejemplo 2.3: N-[2-cloro-6-ciano-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida**

25 (Compuesto nº A7 de la Tabla A)



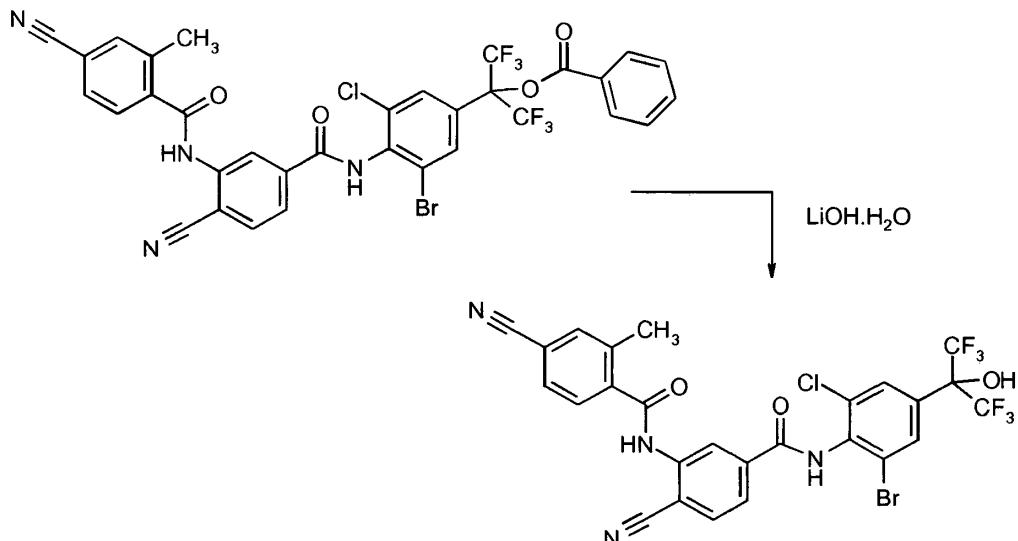
30 A una disolución del Compuesto nº A2 de la Tabla A (Ejemplo 2.1) (1 g, 1,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml), en una atmósfera de nitrógeno se añadió cianuro de zinc (II) (0,26 g, 2,25 mmoles) y tetraquís(trifenilfosfina)paladio (0) (0,195 g, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera e hidróxido de amonio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:5) para dar el Compuesto nº A7 de la Tabla A (0,421 g,

rendimiento del 45,5%).

Ejemplo 2.4: N-[2-bromo-6-cloro-4[1,1,1,3,3-hexafluoropropan-2-ol]fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida

5

(Compuesto nº A13 de la Tabla A)

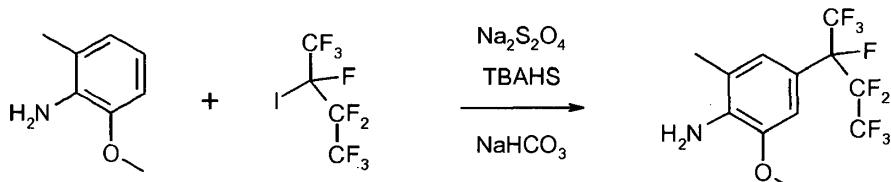


- 10 A una disolución del Compuesto nº A12 de la Tabla A (Ejemplo 2.1) (0,252 g, 0,33 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,030 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:3) para dar el Compuesto nº A13 de la Tabla A (0,09 g, rendimiento del 41%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,93 (m, 4H), 7,62-7,70 (m, 3H), 4,02 (bs, OH), 2,62 (s, 3H).
- 15

3. Preparación de bloques de construcción (los ejemplos 3.1 a 3.8 son ejemplos de referencia)

20

Ejemplo 3.1: 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metoxi-6-metilfenilamina



- 25 A una disolución de 2-metoxi-6-metilfenilamina (8,23 g, 60 mmoles) en una mezcla de agua (60 ml) y *terc*-butil metil éter (60 ml) se añadieron, sucesivamente, 2-yodononafluorobutano (24,9 g, 11,86 ml, 72 mmoles), hidrosulfito de sodio (15,29 g, 72 mmoles), hidrogenocarbonato de sodio (6,05 g, 72,0 mmoles) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio ("TBAHS") (2,24 g, 6,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo dos veces con *terc*-butil metil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso (1N), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metoxi-6-metilfenilamina, que se usó sin purificación adicional. LC-MS (Método 2): RT = 2,05, [M + H]⁺ = 356.
- 30

De forma similar, 3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilamina se obtuvo a partir de 3-fluorofenilamina y 2-yodohexafluoropropano.

35 LC-MS (Método 2): RT = 1,86, [M + H]⁺ = 280.

- 40 De forma similar, 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metiltiofenilamina se obtuvo a partir 2-metiltiofenilamina y 2-yodononafluorobutano.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,59 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,79 (d, 1H).

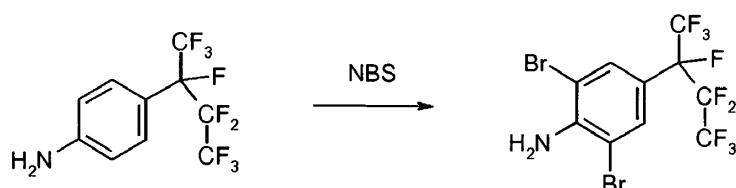
De forma similar, 2,6-dimetil-4-undecafluorociclohexilfenilamina se obtuvo a partir de 2,6-dimetilfenilamina y yodoperfluorociclohexano.

LC-MS (Método 2): RT = 2,18, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 402$.

De forma similar, 2,6-dimetil-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenilamina se obtuvo a partir de 2,6-dimetilfenilamina y 2-yodononafluorobutano.

LC-MS (Método 2): RT = 2,06, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 340$.

Ejemplo 3.2: 2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina



A una disolución de 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (preparada como se describe en el documento EP 1.006.102) (56 g, 180 mmoles) en diclorometano (500 ml) se añadió *N*-bromo-succinimida ("NBS") (76,9 g, 432 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces 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 8:2) para dar 2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (51,6 g, rendimiento del 61,1%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,58 (s, 2H), 4,90 (bs, 2H).

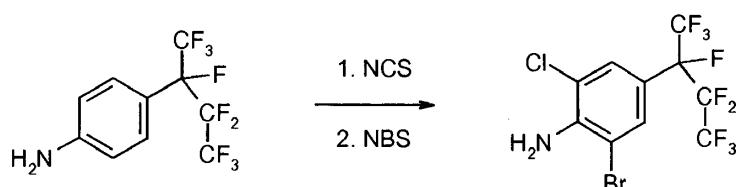
De forma similar, 2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenilamina se obtuvo a partir de 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenilamina (preparada como se describe en el documento EP 1.006.102) y *N*-clorosuccinimida ("NCS").

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,39 (s, 2H), 4,76 (bs, 2H).

De forma similar, 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenilamina se obtuvo a partir de 3-fluoro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenilamina (Ejemplo 3.1) y *N*-clorosuccinimida ("NCS").

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,40 (d, 1H), 4,92 (bs, 2H).

Ejemplo 3.3: 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-fenilamina



Se disolvió 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (preparada como se describe en el documento EP 1.006.102) (175,8 g, 565 mmoles) en acetonitrilo (1000 ml), y se añadió *N*-cloro-succinimida ("NCS") (76,2 g, 570,7 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a refljo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se suspendió en éter dietílico, y los sólidos se eliminaron vía filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 9:1) para dar 2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina. Se repitió el mismo procedimiento usando como reactivo *N*-bromosuccinimida ("NBS") (100,5 g, 565 mmoles). Esta vez, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 2:1) para dar 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenilamina (143,3 g, rendimiento del 59,7%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,70 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,82 (s, 2H).

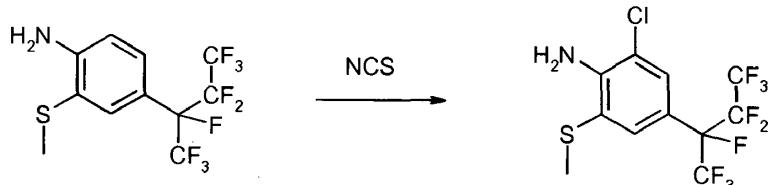
De forma similar, 2-(4-amino-3-bromo-5-clorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se obtuvo a partir de [4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]amina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,72 (bs, 2H).

De forma similar, 2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)-fenilamina se obtuvo a partir de 4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilamina (preparada como se describe en el documento EP 1.006.102).

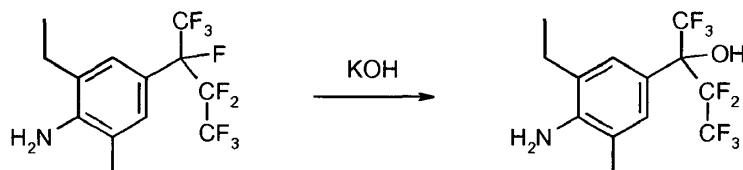
5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,82 (bs, 2H).

Ejemplo 3.4: 2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenilamina



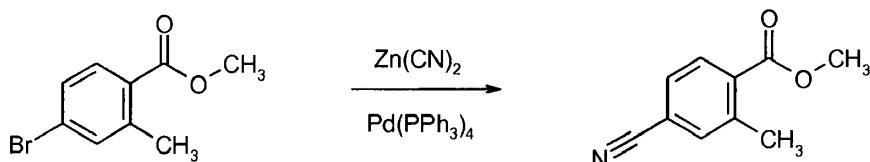
10 A una disolución de 4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-2-metiltiofenilamina (Ejemplo 3.1) (21,85 g, 61,16 mmoles) en acetonitrilo (170 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida ("NCS") (8,578 g, 64,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces 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 4:1) para dar 2-cloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metiltiofenilamina (12,0 g, rendimiento del 50%). LC-MS (Método 2): RT = 2,17, $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 392.

20 **Ejemplo 3.5: 2 -(4-amino-3-etil-5-metilfenil)-1,1,1,3,3,4,4,4-octafluorobutan-2-ol**



25 A una disolución de 2-ethyl-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)-6-metil-fenilamina (preparada como se describe en el documento WO 2008/074427) (3,88 g, 11 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (320 ml) y agua (80 ml) se añadió hidróxido de potasio (46,2 g, 827 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). 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: acetato de etilo/ciclohexano 1:3) para dar 2-(4-amino-3-etil-5-metil-fenil)-1,1,1,3,3,4,4,4-octafluorobutan-2-ol (2,31 g, rendimiento del 60%). LC-MS (Método 1): RT = 1,87, $[\text{M}-\text{H}]^-$ = 352.

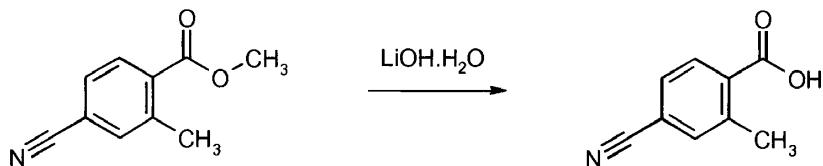
Ejemplo 3.6: Preparación de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metilbenzoico



35 A una disolución de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (108 g, 471 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 l) en una atmósfera de nitrógeno se añadió de cianuro de cinc (II) (88,5 g, 753,6 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (65 g, 56,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 horas. 40 La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera e hidróxido de amonio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:5) para dar éster metílico del ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (73 g, rendimiento del 89%).

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,78 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

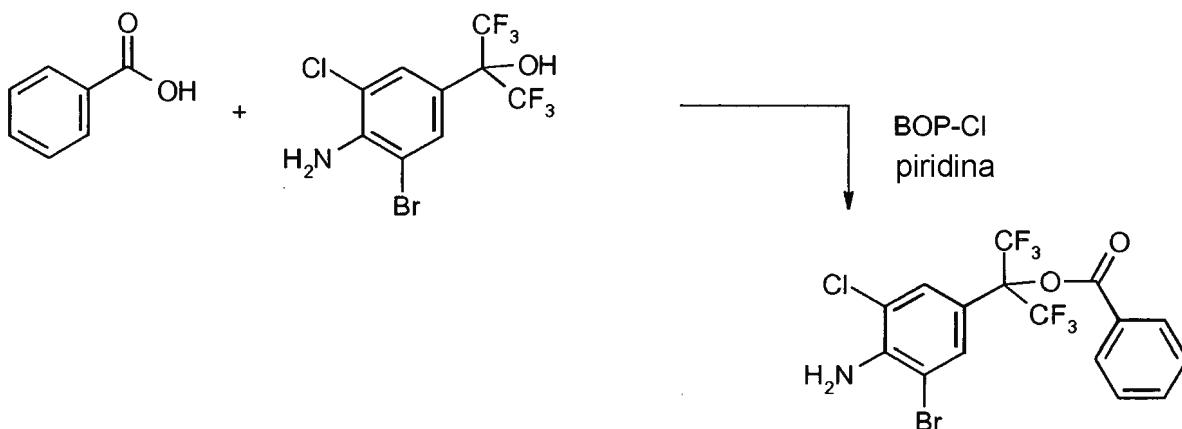
Ejemplo 3.7: ácido 4-ciano-2-metil-benzoico



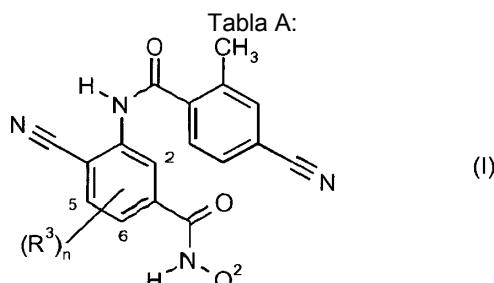
A una disolución de éster metílico del ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (Ejemplo 3.6) (61 g, 348 mmoles) en una mezcla de agua (0,360 ml) y tetrahidrofurano (1,41) se añadió hidróxido de litio hidratado (31,4 g, 748,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se acidificó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1N), y se extrajo con una mezcla de metanol y cloroformo (5:95). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano para dar ácido 4-ciano-2-metilbenzoico (55,5 g, rendimiento del 99%).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,89 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 3.8: éster 1-(4-amino-3-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletílico del ácido benzoico



15 A una disolución de 2-(4-amino-3-bromo-5-clorofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (Ejemplo 3.3) (3,725 g, 10,0 mmoles) y ácido benzoico (1,28 g, 10,5 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió piridina (4,18 ml, 30 mmoles) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fósforónico ("BOP-Cl") (2,80 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a refljo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se paralizó mediante adición de ácido clorhídrico acuoso (1N) (50 ml). Después, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (colector de fracciones Buchi C-660, cartuchos preenvasados Silicagel 60, tamaño de partículas: 40-63 μm , D 40 x 150 mm, gradiente de 99 hasta 1% de metanol en tolueno durante 15 min., 60 ml/min., fracción de 20 ml) para dar éster 1-(4-amino-3-bromo-5-clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletílico del ácido benzoico (2 g, rendimiento del 42%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,18 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,74 (bs, 2H).



Comp. n°	R^3	n	$\text{Q}^2/\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz)	RT (min.)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ o $[\text{M}-\text{H}]^-$	LC-MS Método n°
A1	-	0	2-etil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,14	641(+)	2

A2	-	0	2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,13	711(-)	2
A3	-	0	2,6-dibromo-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo	2,08	705(-)	2
A4	-	0	2,6-dibromo-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,14	755(-)	2
A5	-	0	2-bromo-6-etil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,16	707(+)	2
A6	2-F	1	2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)-fenilo-	2,11	729(-)	2
A7	-	0	2-cloro-6-ciano-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,03	656(-)	2
A8	-	0	2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,11	665(-)	2
A9	-	0	2-metoximetil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,06	657(+)	2
A10	-	0	2-cloro-6-metiltio-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,12	677(-)	2
A11	-	0	2-metoxi-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,11	643(+)	1
A12	-	0	2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-benzoiloxiprop-2-il)fenilo 9,08 (s, 1H), 8,11 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,52-7,75 (m, 8H), 2,60 (s, 3H)	-		
A13	-	0	2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenilo 9,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,93 (m, 4H), 7,62-7,70 (m, 3H), 4,02 (bs, OH), 2,62 (s, 3H)	-		
A14	-	0	2,6-dicloro-3-fluoro-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo	2,08	633(-)	2
A15	-	0	2-etil-6-metil-4-(octafluoro-2-hidroxibut-2-il)fenilo	1,97	639(+)	2
A16	-	0	2,6-dimetil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,08	625(-)	2
A17	-	0	2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenilo	2,16	689(+)	2
A18	2-F	1	2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo	2,09	663(-)	2
A19	-	0	2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilo	2,04	615(-)	3
A20	-	0	2-bromo,6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenilo 9,08 (s, 1H), 8,24 (sb, 1H), 8,15 (sb, 1H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 2,59 (s, 3H)	-	-	

Ejemplos biológicos

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):

- 5 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).
- 10 Los siguientes compuestos ofrecieron un control de al menos el 80% sobre *Spodoptera littoralis*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20.

Heliothis virescens (gusano cogollero del tabaco):

- 15 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.
- 20 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Heliothis virescens*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20.

Plutella xylostella (polilla de dorso de diamante):

- 25 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.
- 30 Los siguientes compuestos ofrecieron un control de al menos el 80% sobre *Plutella xylostella*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20

Diabrotica balteata (gusano de la raíz del maíz):

- 35 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.
- 40 Los siguientes compuestos ofrecieron un control de al menos el 80% sobre *Diabrotica balteata*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A16, A17, A18, A19, A20.

Thrips tabaci (trips de la cebolla):

- 45 Se colocaron 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.
- 50 El siguiente compuesto ofreció un control de al menos el 80% sobre *Thrips tabaci*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A14, A16, A17, A18, A19, A20.

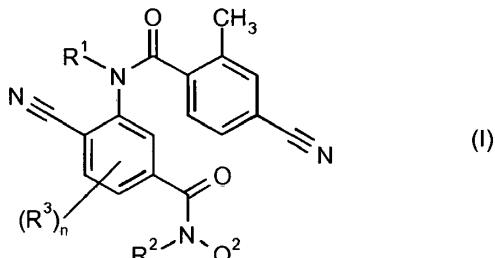
Tetranychus urticae (ácaro bimaculado):

- 55 Se colocaron 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.
- 60 Los siguientes compuestos ofrecieron un control de al menos el 80% sobre *Tetranychus urticae*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19, A20.

Los datos comparativos entre los compuestos que tienen un 2-metil-4-cianofenilo y compuestos que tienen un 2-metifenilo o un 4-cianofenilo demuestran que los compuestos que tienen un 2-metil-4-cianofenilo tienen una actividad insecticida inesperadamente mayor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈-carbonilo, o alcoxi de C₁-C₈-carbonilo;

10

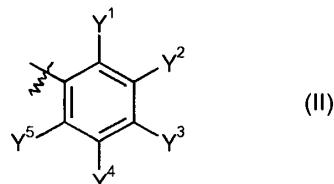
R² es hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈-carbonilo, o alcoxi de C₁-C₈-carbonilo;

cada R³ es independientemente halógeno;

15

n es 0, 1, 2 ó 3;

Q² es un grupo de fórmula (II)



20

Y¹ e Y⁵ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₃-tio, haloalquilo de C₁-C₃-tio, alquilo de C₁-C₃-sulfínilo, haloalquilo de C₁-C₃-ulfinilo, alquilo de C₁-C₃-sulfónilo y haloalquilo de C₁-C₃-sulfónilo;

25

Y³ se selecciona de perfluoroalquilo de C₂-C₆, perfluorocicloalquilo de C₂-C₆, hidroxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, alquilo de C₁-C₄-carboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, haloalquilo de C₁-C₄-carboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, perfluoroalquilo de C₁-C₆-tio, perfluoroalquilo de C₁-C₆-sulfínilo, perfluoroalquilo de C₁-C₆-sulfónilo, arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆ y arilcarboniloxi-perfluoroalquilo de C₂-C₆, en el que el grupo arilo puede estar sustituido con uno a cinco grupos R⁴, que pueden ser iguales o diferentes;

30

Y² e Y⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo de C₁-C₄; y

35

R⁴ es halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄;

o una sal agroquímicamente aceptable o N-óxidos de los mismos.

40

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son ambos hidrógeno.

45

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R³ es fluoro.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 0 ó 1.

50

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y¹ e Y⁵ se seleccionan cada uno independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, metoxi, metiltio, y metoximetilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y² e Y⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, cloro, fluoro y metilo.

55

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y³ es heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluorociclohexilo, heptafluoropropiltio, heptafluoropropilsulfínilo, o heptafluoropropilsulfónilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q² se selecciona de
 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-benzoiloxiprop-2-il)fenilo,
 5 2-bromo-6-cloro-4-(hexafluoro-2-hidroxiprop-2-il)fenilo,
 2-bromo-6-cloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 10 2-bromo-6-etil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2-cloro-6-ciano-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 15 2-cloro-6-metiltio-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2,6-dibromo-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,
 2,6-dibromo-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 20 2,6-dicloro-3-fluoro-4-(heptafluoroprop-2-il)fenilo,
 2,6-dicloro-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2,6-dimetil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 25 2,6-dimetil-4-(undecafluorociclohexil)fenilo,
 2-ethyl-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo,
 2-ethyl-6-metil-4-(octafluoro-2-hidroxibut-2-il)fenilo,
 30 30 2-metoximetil-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo, y
 2-metoxi-6-metil-4-(nonafluorobut-2-il)fenilo.
- 35 9. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de
 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metil-benzoilamino)-N-[2,6-dibromo-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometil-propil)-fenil]-benzamida;
 40 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-2-fluorobenzamida;
 45 N-[2-cloro-6-ciano-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida;
 50 N-[2-bromo-6-cloro-4-[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol)fenil]-4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)benzamida;
 55 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,3,3,3-hexafluoro-1-trifluorometilpropil)fenil]benzamida;
 60 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2,6-dicloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida; y
 4-ciano-3-(4'-ciano-2'-metilbenzoilamino)-N-[2-bromo-6-cloro-4-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometiletil)fenil]benzamida.
 65 10. 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, un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
 11. Una composición insecticida, acaricida, nematocida o moluscocida que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un diluyente o portador agroquímicamente

aceptable.

12. Una composición según la reivindicación 11, que comprende además uno o más compuestos insecticidas, acaricidas, nematocidas o moluscocidas adicionales.