

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 318**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01P 9/00 (2006.01)

A01P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2010 E 10724791 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2451801**

54 Título: **Compuestos insecticidas**

30 Prioridad:

06.07.2009 EP 09164662

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

28.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CASSAYRE, JÉRÔME YVES;
PITTERNA, THOMAS;
CORSI, CAMILLA y
MAIENFISCH, PETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 514 318 T3

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

DESCRIPCIÓN

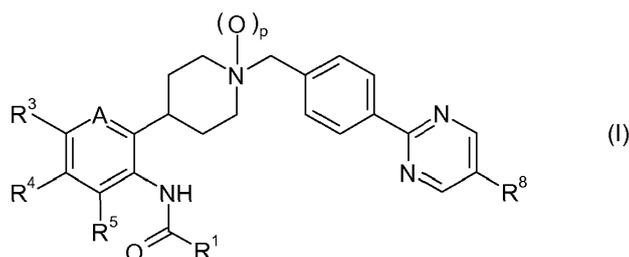
Compuestos insecticidas

La presente invención se refiere a ciertos derivados de piperidina, a procedimientos para prepararlos, a composiciones insecticidas, acaricidas, molusquicidas y nematocidas que los comprenden, y a métodos para usarlos para combatir y controlar plagas de insectos, ácaros, moluscos y nematodos.

Por ejemplo, en el documento WO 2006/003494 se describen derivados de piperidina con propiedades insecticidas.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que ciertas piperidinas tienen mejores propiedades insecticidas.

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



en la que

A es CR² o N;

p es 0 ó 1;

R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, o alcoxi de C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, haloalquilo de C₁-C₃ o haloalcoxi de C₁-C₃;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, haloalquenilo de C₂-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, halocicloalquilo de C₃-C₈, alcoxi de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, alquil C₁-C₈-tio o haloalquil C₁-C₈-tio;

R⁵ es hidrógeno o halógeno; y

R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, alquenilo de C₂-C₈, haloalquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈ o haloalcoxi de C₁-C₈; o una sal del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos, o formas tautoméricas. Esta invención engloba la totalidad de dichos isómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos, en todas las proporciones, así como formas isotópicas, tales como compuestos deuterados.

Cada resto alquilo, bien solo o como parte de un grupo mayor (tal como alcoxi o alquiltio), es una cadena lineal o ramificada, y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilo son preferiblemente grupos alquilo de C₁-C₆, más preferiblemente de C₁-C₄, y lo más preferible, de C₁-C₃.

Los restos alquenilo y alquinilo pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y los restos alquenilo, cuando sea apropiado, pueden tener una configuración (*E*) o (*Z*). Los ejemplos son vinilo, alilo y propargilo. Los grupos alquenilo y alquinilo son preferiblemente grupos alquenilo o alquinilo de C₂-C₆, más preferiblemente de C₂-C₄, y lo más preferible de C₂-C₃.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos haloalquilo (bien solos o como parte de un grupo mayor, tal como haloalcoxi o haloalquiltio) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o diferentes, y son, por ejemplo, -CF₃, -CF₂Cl, -CH₂CF₃ o -CH₂CHF₂.

Haloalquenilo son grupos alquenilo que están sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o diferentes, y son, por ejemplo, -CH=CF₂ o -CCl=CClF.

Los grupos haloalquenilo son grupos alquenilo, respectivamente, que están sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o diferentes, y son, por ejemplo, -CH=CF₂ o -CCl=CClF.

Los grupos cicloalquilo pueden estar en forma mono- o bi-cíclica, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos metilo. Los grupos cicloalquilo contienen preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

5 Los grupos halocicloalquilo son grupos cicloalquilo que están sustituidos con uno o más de los mismos átomos de halógeno o diferentes, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos metilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo monocíclicos son 2,2-dicloro-ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilo y 2-cloro-4-fluoro-ciclohexilo.

10 A continuación se exponen los grupos y valores preferidos para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^8 en cualquiera de sus combinaciones.

15 Preferiblemente, R^1 es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, trifluorometilo o metoxi; más preferiblemente, R^1 es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro, cloro o metilo; lo más preferible, R^1 es pirid-4-ilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro o cloro. Se prefiere que un sustituyente ocupe la posición 2 del anillo de pirid-4-ilo y que opcionalmente un segundo sustituyente ocupe la posición 5 ó 6 del anillo de pirid-4-ilo. Ejemplos de grupos R^1 muy preferidos incluyen 2-fluoro-pirid-4-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2,5-dicloro-pirid-4-ilo, y 2,6-dicloro-pirid-4-ilo.

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno o halógeno.

20 Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno, fluoro o cloro.

Aún más preferiblemente, R^2 es hidrógeno o fluoro.

Lo más preferible, R^2 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio o haloalquil C_1-C_6 -tio.

25 Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, *iso*-propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o trifluorometiltio.

Aún más preferiblemente, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

30 Todavía aún más preferiblemente, R^3 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciclopropilo o trifluorometoxi.

Lo más preferible, R^3 es trifluorometilo.

Preferiblemente, R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , haloalcoxi de C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -tio o haloalquil C_1-C_6 -tio.

35 Más preferiblemente, R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metilo, *iso*-propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Aún más preferiblemente, R^4 es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo.

Lo más preferible, R^4 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^5 es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo.

40 Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno o fluoro.

Lo más preferible, R^5 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^8 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_6 , haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , haloalqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o haloalcoxi de C_1-C_6 .

45 Más preferiblemente, R^8 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etinilo, metoxi o trifluorometoxi.

Aún más preferiblemente, R^8 es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi.

Todavía aún más preferiblemente, R^8 es fluoro o cloro.

Lo más preferible, R⁸ es cloro.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es CR², y p es 0. Las preferencias para R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I).

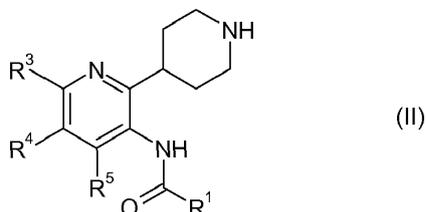
5 Otra realización preferida son compuestos de fórmula (Ib) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es N, y p es 0. Las preferencias para R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I).

10 Aun otra realización preferida son compuestos de fórmula (Ic) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es CR², y p es 1. Las preferencias para R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I).

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Id) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es N, y p es 1. Las preferencias para R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I).

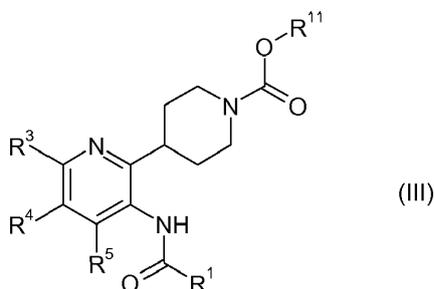
15 Otra realización preferida son sales de fórmula (Ie) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es CR², p es 0, y la sal se forma mediante tratamiento con un ácido seleccionado de ácido hidrocórico, ácido acético, ácido 2-clorobenzoico, ácido 2-hidroxi-benzoico, ácido etano-sulfónico, ácido 3-hidroxipropano-1-sulfónico, ácido metano-sulfónico, ácido (4-metilfenil)sulfónico (ácido tolueno-4-sulfónico), ácido 3-fenoxi-propiónico, ácido fosfórico, ácido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-oxo-hexanoico, ácido tridecanoico, ácido trifluoroacético, ácido glucorónico, y ácido salicílico. Las preferencias para R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). El ácido es preferiblemente el ácido acético o ácido hidrocórico.

25 Una realización preferida son sales de fórmula (If) en la que R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se definen para el compuesto de fórmula (I), A es N, p es 0, y la sal se forma mediante tratamiento con un ácido como se define para un compuesto de fórmula (Ie). Las preferencias para R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁸ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). El ácido es preferiblemente ácido acético o ácido hidrocórico. Ciertos intermedios son nuevos y, como tales, constituyen un aspecto más de la invención. Uno de dichos grupos de intermedios son compuestos de fórmula (II)



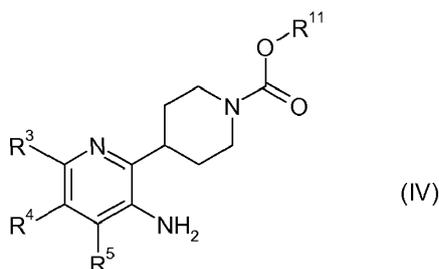
30 en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I). Las preferencias para R¹, R³, R⁴ y R⁵ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (III)



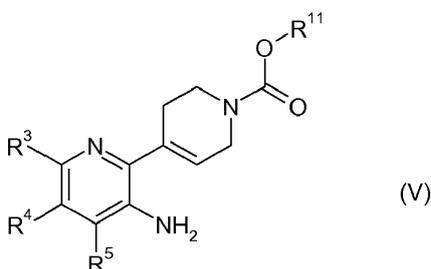
35 en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R¹¹ es alquilo de C₁-C₆, tal como *tert*-butilo, alqueno de C₂-C₆, tal como alilo, o bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o haloalcoxi de C₁-C₆. Las preferencias para R¹, R³, R⁴ y R⁵ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). R¹¹ es preferiblemente *tert*-butilo.

Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (IV)



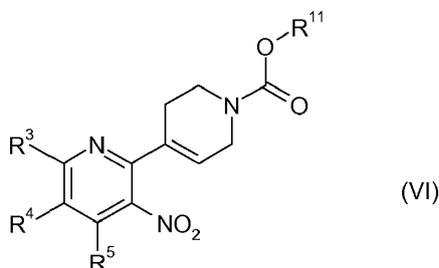
5 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I), o R³ y R⁵ son hidrógeno y R⁴ es fluro, cloro o trifluorometilo; y R¹¹ se define como para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para R¹¹ es la misma como se expone para un compuesto de fórmula (III).

Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (V)



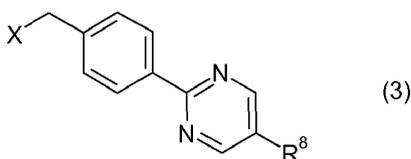
10 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I), o R³ y R⁵ son hidrógeno y R⁴ es fluro, cloro o trifluorometilo; y R¹¹ se define como para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para R¹¹ es la misma como se expone para un compuesto de fórmula (III).

Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (VI)



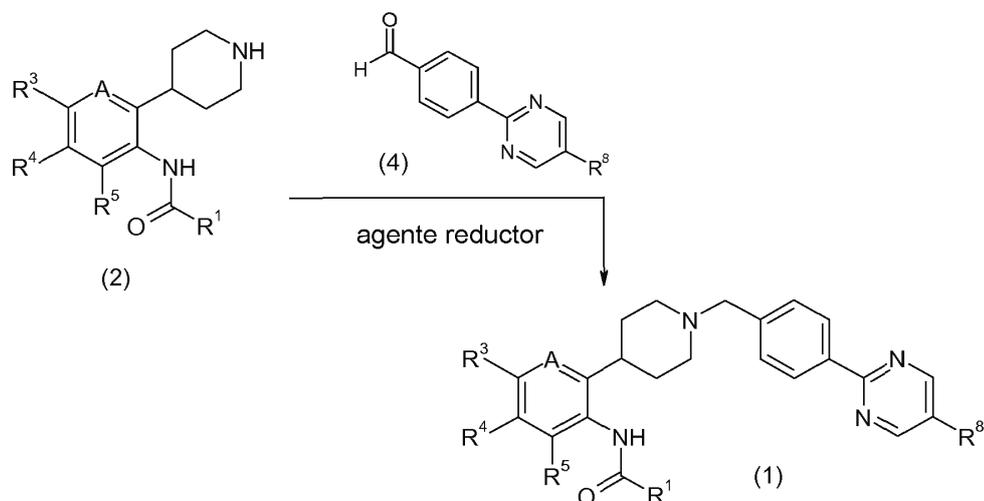
15 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para un compuesto de fórmula (I); y R¹¹ es como se define para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para R³, R⁴ y R⁵ son las mismas como se exponen para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para R¹¹ es la misma como se expone para un compuesto de fórmula (III).

Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (3)



20 en la que R⁸ se define como para un compuesto de fórmula (I); y X es cloro o bromo. La preferencia para R⁸ es la misma como se expone para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para X es cloro.

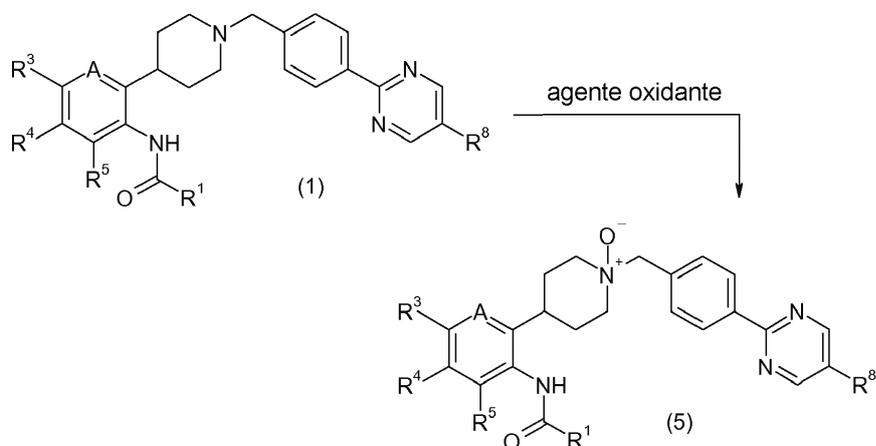
Otro grupo de intermedios son compuestos de fórmula (4)



Los compuestos de fórmula (2) se pueden preparar como se describe en el documento WO 2006/003494. En los ejemplos de preparación se pueden encontrar ejemplos de estos métodos.

5 Los compuestos de fórmula (3) y (4) son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por una persona experta en la técnica. En los ejemplos de preparación se pueden encontrar ejemplos de estos métodos.

Esquema 3



10 Los N-óxidos de fórmula (5) se pueden preparar mediante oxidación de un compuesto de fórmula (1) con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, etanol, metanol o agua, o mezclas de disolventes, a una temperatura de entre -78°C y 100°C, típicamente a temperatura ambiente, como se muestra en el Esquema 3.

El compuesto de fórmula (1) tiene mejores propiedades plaguicidas. Por ejemplo, los compuestos pueden tener una mayor actividad insecticida y/o fotoestabilidad mejorada.

15 Los compuestos de fórmula (1) se pueden usar para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos tales como Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera e Isoptera, y también otras plagas de invertebrados, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. De aquí en adelante, los insectos, ácaros, nematodos y moluscos se denominan colectivamente plagas. Las plagas que se pueden combatir y controlar mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (cuyo término incluye el crecimiento de cultivos de productos alimentarios y textiles), la horticultura y la cría de animales, los animales de compañía, la silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como fruta, grano y madera); aquellas plagas asociadas con el daño producido a estructuras hechas por el hombre y la transmisión de enfermedades del hombre y animales; y también plagas molestas (tales como moscas).

20

Los ejemplos de especies de plagas que se pueden controlar mediante los compuestos de fórmula (I) incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (chinchas), *Dysdercus* spp. (chinchas), *Nilaparvata lugens* (saltahojas), *Nephotettix inciticeps* (saltahojas), *Nezara* spp. (chinchas apestosas), *Euschistus* spp. (chinchas apestosas), *Leptocorisa* spp. (chinchas apestosas), *Frankliniella occidentalis* (tríp), *Thrips* spp. (tríps), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata del Colorado), *Anthonomus grandis* (gorgojo del algodón), *Aonidiella* spp. (cochinillas), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (barrenador del maíz), *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón), *Heliothis virescens* (cogollero del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano bellotero del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano bellotero del algodón), *Sylepta derogata* (perforador de la hoja del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla de la col), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (barrenador del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de la raíz), *Panonychus ulmi* (ácaros de los frutales), *Panonychus citri* (ácaros de los cítricos), *Tetranychus urticae* (arañuela roja), *Tetranychus cinnabarinus* (araña roja del clavel), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata común del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro), *Ctenocephalides felis* (piojo del gato), *Liriomyza* spp. (minadores de hojas), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscas azules de la carne), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de la familia 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 brava), *Monomorium pharaonis* (hormiga cosechadora), *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojos mordedores y chupadores), *Meloidogyne* spp. (nematodos del nudo de raíz), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nematodos del quiste), *Pratylenchus* spp. (nematodos de la lesión), *Rhodopholus* spp. (nematodos horadadores de la banana), *Tylenchulus* spp. (nematodos de los cítricos), *Haemonchus contortus* (gusano de poste de barbero), *Caenorhabditis elegans* (anguilula del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematodos gastrointestinales) y *Deroceas reticulatum* (babosa).

Por lo tanto, la invención proporciona un método para combatir y controlar insectos que comprende aplicar una cantidad insecticida, acaricida, nematicida o molusquicidante eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una plaga, a un sitio de acción de una plaga, preferiblemente a una planta, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga. Los compuestos de fórmula (I) se usan preferiblemente contra insectos, ácaros o nematodos.

El término "planta", como se usa aquí, incluye plantas de semillero, arbustos y árboles.

Se ha de entender 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 procedimientos convencionales de reproducción o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de un cultivo que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, por ejemplo imazamox, mediante métodos de reproducción convencionales es la colza de verano (cánola) Clearfield®. Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a los herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, por ejemplo, las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, que se encuentran comercialmente disponibles con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

También se entiende que los cultivos son aquellos que se han hecho resistentes a insectos dañinos por métodos de ingeniería genética, por ejemplo maíz Bt (resistente al taladrador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también patatas Bt (resistentes 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®.

Los cultivos de plantas o su material de semilla pueden ser tanto resistentes a herbicidas como, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de los insectos (acontecimientos 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.

Se ha de entender también que cultivos son aquellos que se obtienen por métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética y que contienen los así llamados rasgos de producción total (por ejemplo, mejor estabilidad de almacenamiento, mayor valor nutricional y mejor sabor).

A fin de aplicar un compuesto de fórmula (I) como un insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida a una plaga, a un sitio de acción de una plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, un compuesto de fórmula (I) se formula habitualmente en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (SFA). Los SFAs son sustancias químicas capaces de modificar las propiedades de una interfaz (por ejemplo, las interfaces líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) reduciendo la tensión interfacial y conduciendo de ese modo a cambios en otras propiedades (por ejemplo dispersión, emulsión y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como las líquidas) comprendan, en peso, 0,0001 a 95%, más preferiblemente 1 a 85%, por

ejemplo 5 a 60%, de un compuesto de fórmula (I). La composición se usa generalmente para el control de plagas de manera que se aplique un compuesto de fórmula (I) a una dosis de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferiblemente de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferiblemente de 1 g a 1 kg por hectárea.

5 Cuando se usa en un tratamiento de semillas, un compuesto de fórmula (I) se usa a una dosis de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo de 0,001 g o 0,05 g), preferiblemente de 0,005 g a 10 g, más preferiblemente de 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente adecuado para él. La composición es preferiblemente una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un método para combatir y controlar plagas en un sitio de acción, que comprende tratar las plagas o el sitio de acción de las plagas con una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicidamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) se usan preferiblemente contra insectos, ácaros o nematodos.

15 Las composiciones se pueden elegir entre un número de tipos de formulación, que incluyen polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos solubles en agua (SG), gránulos dispersables en agua (WG), polvos humectables (WP), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles con aceite (OL), líquidos de volumen ultra bajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (SC), aerosoles, formulaciones para nebulización/humo, suspensiones en cápsula (CS) y formulaciones para tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido dependerá en cualquier caso del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

20 Los polvos espolvoreables (DP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo arcillas naturales, caolín, pirofillita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, tiza, tierras de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla hasta un polvo fino.

30 Los polvos solubles (SP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tal como hidrogenocarbonato 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. Después, la mezcla se muele hasta un polvo fino. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos solubles en agua (SG).

35 Los polvos humectables (WP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, 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. Composiciones similares también se pueden granular para formar gránulos dispersables en agua (WG).

40 Los gránulos (GR) se pueden formar granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo, o a partir de gránulos blanco preformados absorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de batán, kieselguhr, tierras de diatomeas, o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo, en un agente adecuado) en un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos, sulfatos o fosfatos minerales) y secando si fuera necesario. Los agentes que se usan habitualmente para ayudar en la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes de petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adherentes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También se pueden incluir en los gránulos uno o más aditivos (por ejemplo un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

50 Los concentrados dispersables (DC) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o en un disolvente orgánico, tal como una cetona, un alcohol o un glicol éter. Estas disoluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o para evitar la cristalización en un tanque de aspersión).

55 Los concentrados emulsionables (EC) o las emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para uso en los 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 un ácido graso de C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto de EC se puede emulsionar

5 espontáneamente al añadirlo a agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente para permitir la aplicación por aspersión mediante un equipo adecuado. La preparación de una EW implica obtener un compuesto de fórmula (I), ya sea 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 después emulsionando el líquido o disolución resultante en agua que contiene uno o más SFAs, a cizallamiento elevado, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para uso en las EWs incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que tengan baja solubilidad en agua.

10 Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más SFAs, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está presente inicialmente en la mezcla de agua o disolvente/SFA. Los disolventes adecuados para uso en las MEs incluyen los descritos aquí anteriormente para uso en los ECs o en las EWs. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (el hecho de que el sistema esté presente se puede determinar por medidas de conductividad), y puede ser adecuada para mezclar en la misma formulación plaguicidas solubles en agua y solubles en aceite. Una ME es adecuada para la dilución en agua, quedando como una microemulsión o formando una emulsión de aceite en agua convencional.

20 Los concentrados en suspensión (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (I). Los SCs se pueden preparar moliendo con perlas o bolas 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. Se puede incluir uno o más agentes humectantes en la composición, y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) se puede moler en seco y añadir a agua, que contiene los agentes descritos aquí anteriormente, para producir el producto final deseado.

25 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado (por ejemplo *n*-butano). Un compuesto de fórmula (I) también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo agua o un líquido miscible con agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para uso en bombas de aspersión no presurizadas, accionadas a mano.

Un compuesto de fórmula (I) se puede mezclar en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.

30 Las suspensiones en cápsulas (CS) se pueden preparar de manera similar a la preparación de las formulaciones de EW, pero con una etapa de polimerización adicional, de modo que se obtenga una dispersión acuosa de gotitas de aceite, en la cual cada gotita de aceite está encapsulada por una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente para él. La cubierta polimérica se puede producir mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar liberación controlada del compuesto de fórmula (I), y se pueden usar para el tratamiento de semillas. Un compuesto de fórmula (I) también se puede formular en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación controlada, lenta, del compuesto.

40 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el comportamiento biológico de la composición (por ejemplo mejorando la humectación, retención o distribución sobre superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la absorción o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos para aspersión a base de aceites, por ejemplo ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y de semilla de colza), y mezclas de éstos con otros coadyuvantes biomejoradores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).

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

Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser tensioactivos SFAs del tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

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

SFAs aniónicos adecuados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo dodecilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de calcio, butilnaftalenosulfonato y mezclas de

diisopropil- y triisopropilnaftalenosulfonatos de sodio), éter sulfatos, alcohol éter sulfatos (por ejemplo lauret-3-sulfato de sodio), éter carboxilatos (por ejemplo lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres de fosfato (productos obtenidos 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; de forma

5

adicional, estos productos se pueden etoxilar), sulfosuccinamatos, parafin u olefin sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos.

SFAs adecuados del tipo anfotérico incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

SFAs adecuados del tipo no iónico incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de estos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquifenoles (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.

10

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrofílicos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas hinchables (tales como bentonita o atapulgita).

15

Un compuesto de fórmula (I) se puede aplicar por cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos plaguicidas. Por ejemplo, se puede aplicar, formulado o sin formular, a las plagas o al lugar de las plagas (tal como el hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento susceptible a la infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, tallos, ramas o raíces, a las semillas antes de plantarlas o a otro medio en el cual se hacen crecer las plantas o en el que se plantarán (tal como el suelo que rodea las raíces, el suelo en general, el agua de los arrozales o los sistemas de cultivos hidropónicos), directamente o se puede pulverizar, aplicar en polvo, aplicar mediante inmersión, aplicar como una formulación en crema o pasta, aplicar como un vapor, o aplicar mediante distribución o 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.

20

25

Un compuesto de fórmula (I) también se puede inyectar en las plantas o se puede pulverizar sobre la vegetación usando técnicas electrodinámicas de pulverización u otros métodos de volumen bajo, o se puede aplicar mediante sistemas de irrigación terrestres o aéreos.

Las composiciones para uso como 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 del uso. A menudo es necesario que estos concentrados, los cuales pueden incluir DCs, SCs, ECs, EWs, MEs, SGs, SPs, WPs, WGs y CSs, soporten periodos prolongados de almacenamiento, y que sea posible, después de dicho almacenamiento, añadirlos al agua para formar preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un tiempo suficiente como para permitir que sean aplicadas con un equipo convencional de pulverización. Tales 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 se vayan a usar.

30

35

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar en mezclas con fertilizantes (por ejemplo fertilizantes que contengan nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulaciones adecuadas incluyen gránulos de fertilizante. Las mezclas contienen de forma adecuada hasta 25% en peso del compuesto de fórmula (I).

40

La invención también proporciona por lo tanto 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 poseen actividad reguladora del crecimiento de las plantas, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.

45

El compuesto de fórmula (I) puede ser el único ingrediente activo de la composición, o se puede mezclar con uno o más ingredientes activos adicionales, tales como un plaguicida, un fungicida, un agente sinérgico, un herbicida o un regulador del crecimiento de las plantas, cuando sea apropiado. Un ingrediente activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro más amplio de actividad o una mayor persistencia en el lugar; provocar un efecto sinérgico en la actividad o complementar la actividad (por ejemplo aumentando la velocidad de actuación o evitando la repulsión) 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. Ejemplos de plaguicidas adecuados incluyen los siguientes:

50

a) Piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular lambda-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides inocuos 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-ilidenometil)ciclopropano;

55

- b) Organofosfatos, tales como profenofós, sulprofós, acefato, metil paratión, azinfós-metilo, demetón-s-metilo, heptenofós, tiometón, fenamifós, monocrotofós, profenofós, triazofós, metamidofós, dimetoato, fosfamidón, malatión, clorpirifós, fosalona, terbufós, fensulfotión, fonofós, forato, foxim, pirimifós-metilo, pirimifós-etilo, fenitrotión, fostiazato o diazinón;
- 5 c) Carbamatos (incluyendo arilcarbamatos), tales como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurán, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfán, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
- d) Benzoilureas, tales como diflubenzurón, triflumurón, hexaflumurón, flufenoxurón o clorfluazurón;
- e) Compuestos orgánicos de estaño, tales como cihexatina, óxido de fenbutatina o azociclotina;
- 10 f) Pirazoles, tales como tebufenpirad y fenpiroximato;
- g) Macrólidos, tales como avermectinas o milbemicinas, por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina, o espinosad, espinetoram o azadiractina;
- h) Hormonas o feromonas;
- i) Compuestos organoclorados, tales como endosulfano, hexacloruro de benceno, DDT, clordano o dieldrina;
- 15 j) Amidinas, tales como clordimeform o amitraz;
- k) Agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- l) Compuestos neonicotínicos, tales como imidacloprida, tiacloprida, acetamiprida, clotianidina, nitenpiram, dinotefuran o tiametoxam;
- m) Diacilhidrazinas, tales como tebufenozida, cromafenozida o metoxifenozida;
- 20 n) Éteres difenílicos, tales como diofenolano o piriproxifeno;
- o) Indoxacarb;
- p) Clorfenapir;
- q) Pimetrozina o pirifluquinazón;
- r) Espirotetramat, espiroclifeno o espiromesifeno;
- 25 s) Flubendiamida, clorantraliniprol o ciantraniliprol;
- t) Cienopirafén o ciflumetofén; o
- u) Sulfoxaflor.

Además de las clases químicas principales de plaguicidas enumeradas anteriormente, en la composición se pueden emplear otros plaguicidas que tengan dianas particulares, si es apropiado para la utilidad pretendida de la composición. Por ejemplo, se pueden emplear insecticidas selectivos para cosechas particulares, por ejemplo insecticidas específicos contra los perforadores del tallo (tales como cartap) o insecticidas específicos contra los saltadores (tales como buprofezina) para uso en el arroz. Como alternativa, también se pueden incluir en las composiciones insecticidas o acaricidas específicos para especies de insectos/etapas particulares (por ejemplo ovolarvicidas acaricidas, tales como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox o tetradifón; motilicidas acaricidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnón, ciromazina, metopreno, clorfluazurón o diflubenzurón).

Los ejemplos de compuestos fungicidas que se pueden incluir 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, ciamidazosulfamida), 3-5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetilsiltiofen-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropanocarboxamida, acibenzolar (CGA245704), alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxilo, benomilo, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, bromuconazol, bupirimato, captafol, captán, carbendazim, carbendazim clorhidrato, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonilo, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, debacarb, 1,1'-dióxido de disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanida, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol,

5 diniconazol, dinocap, ditionón, cloruro de dodecil dimetil amonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfós, 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, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanilo, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxisoxazol, himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), isopropanil butil carbamato, isotriolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mfenoxam, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metconazol, metiram, metiram-zinc, metominostrobina, miclobutanilo, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, oxadixilo, oxasulfurón, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, óxido de fenazina, fosetilo-Al, ácidos fosforosos, ftalida, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, pirazofós, pirifenox, pirimetanilo, piroquilona, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, sipconazol (F-155), pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomina, azufre, tebuconazol, teclotalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tfluzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, toiclofós-metilo, tolilfluanaida, triadimefón, triadimenol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, zineb y ziram.

20 Los compuestos de fórmula I se pueden mezclar con el suelo, turba u otro medio de enraizamiento, para la protección de plantas frente a enfermedades fúngicas portadas por semillas, portadas por el suelo o foliares.

Los ejemplos de sinérgicos adecuados para uso en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxano y dodecil imidazol.

Los herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas adecuados para inclusión en las composiciones dependerán de la diana pretendida y del efecto requerido.

25 Un ejemplo de un herbicida selectivo para arroz que se puede incluir es propanilo. Un ejemplo de un regulador del crecimiento de las plantas para uso en algodón es PIXTM.

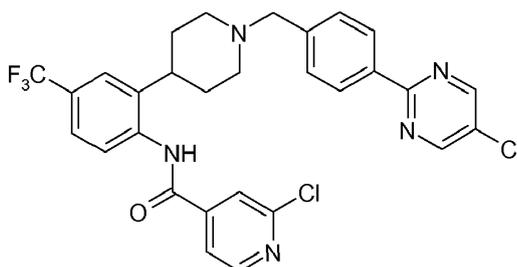
30 Algunas mezclas pueden comprender ingredientes activos que tienen propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de modo que no se presten fácilmente al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, pueden prepararse otros tipos de formulaciones. Por ejemplo, si un ingrediente activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, puede ser posible, no obstante, dispersar cada ingrediente activo en la misma fase acuosa continua dispersando el ingrediente activo sólido como una suspensión (usando una preparación análoga a aquella de un SC) pero dispersando el ingrediente activo líquido como una emulsión (usando una preparación análoga a aquella de una EW). La composición resultante es una formulación en suspoemulsión (SE).

35 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos:

40 LCMS. Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass, Manchester, UK) o ZQ (Waters Corp. Milford, MA, USA) equipado con una fuente de electropulverización (ESI; temperatura de la fuente: 80 a 100°C; temperatura de desolvatación: 200 a 250°C; voltaje del cono: 30 V; flujo de gas del cono: 50 l/h, flujo de gas de desolvatación: 400 a 600 l/h, intervalo de masas: 150 a 1000 Da) y una columna HPLC Agilent 1100 (columna: Gemini C18, tamaño de partículas: 3 μm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, USA); temperatura de la columna: 60°C; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: H₂O/HCOOH 100:0,05; eluyente B: MeCN/MeOH/HCOOH 80:20:0,04; gradiente: 0 min B al 5%; 2-2,8 min B al 100%; 2,9-3 min B al 5%; detección UV: 200-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió tras la columna antes del análisis de MS. RT significa tiempo de retención.

Ejemplo 1

45 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-(2-{1-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (Compuesto A1 de la Tabla A)



Etapa A: Un reactor de 4,5 l se cargó con 2-bromo-4-trifluorometil-anilina (100 g), éster *terc*-butilico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (124 g, preparado como se describe en el documento WO 2006/003494), y 1,4-dioxano (2500 ml), y la disolución se desgasificó durante 30 minutos con argón. Se añadió dicloro-bis(trifenilfosfina)-paladio (5,6 g), y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió una disolución desgasificada de carbonato de sodio (127 g) en agua (1200 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 400 ml), con salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en heptano (200 ml) y se enfrió hasta -70°C y después se dejó calentar hasta 0°C. El sólido se recogió mediante filtración y se aclaró con heptano frío para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-(2-amino-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (128 g) como un sólido marrón. MS (ES+) 214/215; 243/244 (MH⁺-BOC); 287/288; 343 (MH⁺); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 2,4 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H).

Etapa B: El compuesto obtenido en la Etapa A (152 g) se disolvió en etanol (2100 ml) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón (10% en peso) (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 30 horas. La filtración sobre Celite® proporcionó un sólido oscuro que se disolvió en éter dietílico (1000 ml). La filtración sobre Hyflo® y la evaporación del disolvente dieron un residuo amarillo que se precipitó en éter de petróleo (1000 ml) para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-(2-amino-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (125 g) como un sólido blanco. P.f. 120°C. MS (ES+) 330/331 (MH⁺-isobuteno+CH₃CN); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 1,6 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,95 (br s, 2H), 4,3 8m, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (d, 2H).

Etapa C: A una suspensión de ácido 2-cloro-isonicotínico (56 g) en tolueno (1500 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (81 ml), y la mezcla se agitó a 60°C hasta que todos los sólidos se disolvieron (3 horas). La disolución se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml). Esta disolución se añadió gota a gota a una disolución del producto obtenida en la Etapa B (103 g) en tetrahidrofurano (3000 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (155 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se paralizó mediante adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado) (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 500 ml), después con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, el sólido se aisló mediante filtración y se secó a alto vacío para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-{2-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-5-trifluorometil-fenil}-piperidin-1-carboxílico (143 g) como un polvo blanco. MS (ES+) 384/386 (MH⁺-BOC), 428 /430 (MH⁺-isobuteno), 484/486 (MH⁺); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,5 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,8 (m, 3H), 4,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,6 (d, 1H).

Etapa D: Una disolución del producto obtenida en la Etapa C (140 g) en diclorometano (1500 ml) se trató con ácido trifluoroacético (220 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo, que precipitó en éter dietílico para producir 2-cloro-*N*-(2-piperidin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida como su sal de trifluoroacetato (sólido blanco, 144 g). P.f. 248°C. MS (ES+) 384/386 (MH⁺). La base libre se obtuvo neutralizando primero con hidróxido de sodio acuoso (1*N*) hasta pH 9 y después extrayendo con acetato de etilo. La eliminación del disolvente produjo un sólido amarillo. P.f. 166°C.

Etapa E: El producto obtenido en la Etapa D (base libre, 38 g) se mezcló con 4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-benzaldehído (Preparación 1,22 g) y se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml). La disolución se agitó en una atmósfera de argón, y se trató con cianoborohidruro de sodio (33 g). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se paralizó mediante adición de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar un sólido beige, acetato de 2-cloro-*N*-(2-{1-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (Compuesto E1 de la Tabla E). Esta sal se disolvió en acetato de etilo, después se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso (2*N*), y se lavó con agua y con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco. P.f. 202-203°C. MS (ES+) 586/588 (MH⁺); RMN 1H (400 MHz, DMSO) 1,7 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 3,3 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 9,0 (s, 2H).

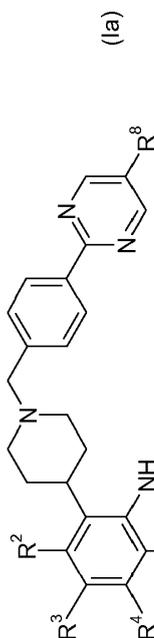
Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-(2-{1-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (Compuesto A2 de la Tabla A)

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1-4:

Tabla A:

Compuestos de fórmula (1a)



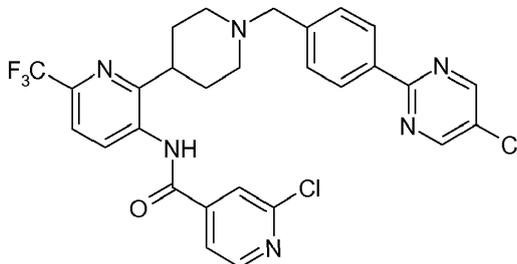
Comp. nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	p. f.	HPLC (RT)	MS (ES+)
A1	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	202-203°C	1,37 min	586/588
A2	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	F	89-90°C	1,29 min	570/572
A3	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	156-158°C	1,38 min	604/606
A4	2,6-dicloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	169-170°C	1,47 min	620/622
A5	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	147-148°C	1,43 min	620/622
A6	2-fluoro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	199-200°C	1,35 min	570/572
A7	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	H	H	-	1,27 min	552/554
A8	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl	200-205°C	1,43 min	604/606
A9	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	F	H	H	H	H	Cl	100-105°C	1,30 min	554/556
A10	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	F	H	H	H	H	Cl	176°C	1,27 min	536/538
A11	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	-CF ₃	H	H	H	H	Cl	105-110°C	1,41 min	604/606
A12	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	H	-OCF ₃	H	H	H	Cl	211-212°C	1,39 min	602/604
A13	2-metoxi-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	H	Cl	199-200°C	1,42 min	582/584
A14	2-metoxi-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	H	H	Cl	205-208°C	1,41 min	600/602
A15	2-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	H	H	Cl	173-176°C	1,24 min	588/590
A16	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	H	CF ₃	206-206°C	1,42 min	620/622

Comp. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p. f.	HPLC (RT)	MS (ES+)
A17	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	ciclo-propilo	-	1,32 min	592/594
A18	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	Br	199-199°C	1,36 min	630/632
A19	2-cloro-pirid-4-ilo-	CF3	H	H	H	Cl	168-168°C	1,33 min	586/588
A20	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	CN	200-200°C	1,29 min	577/579
A21	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	etinilo	188-188°C	1,31 min	576/578
A22	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	CH3	-	1,26 min	566/568
A23	2,6-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	Cl	198-202°C	1,48 min	638/640
A24	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	Cl	178-181°C	1,44 min	638/640
A25	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	Cl	192-194°C	1,44 min	622/624
A26	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	H	CF3	H	Cl	-	1,36 min	586/588
A27	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	O-CF3	H	H	Cl	-	1,39 min	602/604
A28	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	F	F	F	Cl	205-207°C	1,34 min	572/574
A29	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	Cl	182-183°C	1,33 min	588/590
A30	2,6-dicloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	121-125°C	1,42 min	604/606
A31	2-fluoro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	136-180°C	1,28 min	554/556
A32	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	124-126°C	1,33 min	588/590
A33	2-metoxi-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	208-212°C	1,30 min	566/568
A34	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	188-191°C	-	-
A35	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	119-123°C	-	-
A36	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	F	F	H	Cl	-	1,27 min	554/556
A37	2-cloro-pirid-4-ilo-	O-CF3	H	H	H	Cl	74-74°C	1,38 min	602/604
A38	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	F	195-198°C	1,38 min	606/608
A39	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	Cl	208-212°C	1,38 min	588/590

Comp. n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p. f.	HPLC (RT)	MS (ES+)
A40	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	F	191-194°C	1,31 min	572/574
A41	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	F	128-130°C	1,30 min	588/590
A42	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	F	71-74°C	1,39 min	606/608
A43	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	Cl	128-132°C	1,42 min	622/624
A44	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	F	197-199°C	1,34 min	588/590
A45	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	F	198-200°C	1,42 min	622/624
A46	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	F	74-76°C	1,39 min	622/624
A47	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	Cl	179-200°C	1,41 min	604/606
A48	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	Cl	98-103°C	1,43 min	638/640
A49	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	F	179-183°C	1,33 min	604/606
A50	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	F	177-178°C	1,29 min	556/558
A51	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	Cl	188-189°C	1,33 min	572/574
A52	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	F	178-179°C	1,35 min	590
A53	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	Cl	181-182°C	1,41 min	606/608
A54	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	F	144-145°C	1,32 min	590
A55	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	Cl	151-152°C	1,38 min	606/608
A56	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	H	CF3	H	H	F	193-194°C	1,29 min	572
A57	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	F	176-177°C	1,28 min	554/556
A58	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	F	Cl	H	Cl	189-190°C	1,33 min	570/572
A59	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF3	F	H	F	163-166°C	1,35 min	588/590
A60	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	CF3	H	H	F	94-96°C	1,33 min	588/590

Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B1 de la Tabla B)



5 Etapa A: Una disolución de 3-amino-2-cloro-6-trifluorometil-piridina (0,890 g), éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (1,4 g) (preparado como se describe en el documento WO 2006/003494) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,200 g) en 1,2-dimetoxietano (45 ml) se trató con fosfato de potasio acuoso (1,1 M) (1,92 g). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. El tratamiento acuoso con acetato de etilo proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) para dar éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,5 g) como un sólido blanco. MS (ES+) 288 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,50 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

15 Etapa B: El producto obtenido en la Etapa A (1 g) se disolvió en etanol (40 ml) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón (10% en peso) (100 mg). En una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La filtración sobre Celite® proporcionó éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1 g) como un sólido blanco. MS (ES+) 290/292 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

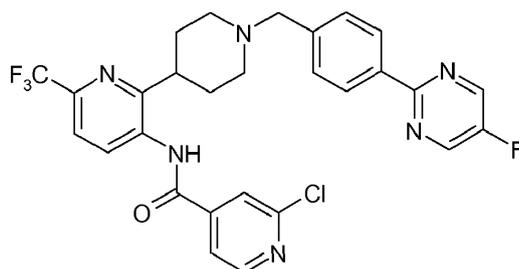
20 Etapa C: Una disolución del producto obtenido en la Etapa C (1 g) en tolueno (40 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml) y después con cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo. El cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo se preparó a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico (0,496 g) y cloruro de oxalilo (0,346 ml) en diclorometano (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) para producir éster *terc*-butílico del ácido 3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,1 g). MS (ES+) 485/487 (MH⁺), 429/431 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

35 Etapa D: Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa C (300 mg) en diclorometano (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente y el secado del sólido a alto *vacío* produjo trifluoroacetato de 2-cloro-*N*-(6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida. La base libre se obtuvo repartiendo entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado).

40 Etapa E: El producto obtenido en la Etapa D (base libre, 288 mg) se mezcló con 4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-benzaldehído (Preparación 1, 165 mg) y se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). La disolución se agitó en una atmósfera de argón y se trató con cianoborohidruro de sodio (475 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se paralizó mediante adición de agua. La sal de acetato (Compuesto F1 de la Tabla F) se aisló mediante extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio y evaporación de los disolventes. La base libre se obtuvo repartiendo entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a *vacío* para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 4:6) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (120 mg). P.f. 98°C. MS (ES+) 587/589 (MH⁺); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,8 (br s, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (d, 12H), 8,7 (s, 2H).

Ejemplo 6

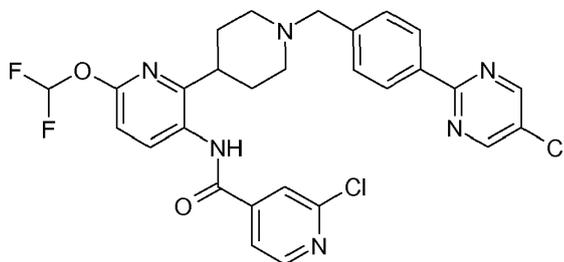
50 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B2 de la Tabla B)



El compuesto del título se preparó según un procedimiento similar a aquellos descritos en el Ejemplo 5 usando 4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-benzaldehído (Preparación 2) en la Etapa E. P.f. 82-83°C. También se aisló la sal de acetato (Compuesto F2 de la Tabla F).

5 Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-difluorometoxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B6 de la Tabla B).



10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5. La 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina se preparó como sigue:

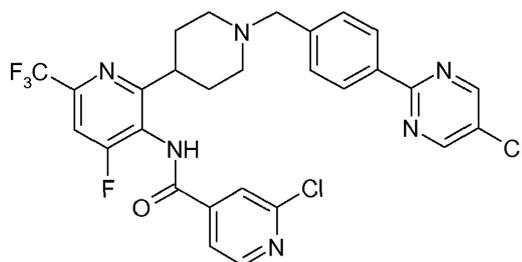
15 Etapa A: Se trató 2-hidroxi-5-nitro-piridina (5 g) con clorodifluoroacetato de sodio (11,5 g) en acetonitrilo a reflujo (186 ml) durante 2 días. El disolvente se evaporó, el residuo se vertió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró *a vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) produjo 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina (1 g) y 1-difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona (90 mg). 2-Difluorometoxi-5-nitro-piridina: MS (ES+) 191 (MH+); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 7,05 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H). 1-Difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona: MS (ES+) 191 (MH+); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 6,65 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H).

20 Etapa B: La 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina obtenida en la Etapa A (1,6 g) se trató con hierro (5 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,23 ml) en etanol (15 ml) y agua (2,5 ml) a 80°C durante 20 minutos. La filtración sobre Celite® y la evaporación del disolvente produjo 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina (1,4 g) como un sólido naranja. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 3,51 (br s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

25 Etapa C: La 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina obtenida en la Etapa B (1,36 g) se trató con *N*-bromosuccinimida (1,51 g) en acetonitrilo durante 10 minutos. La disolución se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *a vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7:3) produjo 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina como un aceite rojo. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 3,95 (br s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H).

Ejemplo 8

30 Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-4-fluoro-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B7 de la Tabla B).



Etapa A: Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B de Ejemplo 5 (10,35 g) y *N*-clorosuccinimida (4,4 g) en *N*-metilpirrolidiona (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y después se concentraron *a vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1:1) produjo éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-4-cloro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (9,6 g) como una espuma. MS (ES+) 380/382 (MH⁺), 324/326 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,82 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H).

Etapa B: Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,6 g) y ácido trifluoroacético (61,7 ml) en diclorometano (380 ml) se calentó hasta 55°C. A esta temperatura, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso) (23 ml) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y después se concentraron *a vacío*. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (200 ml). Subsiguientemente se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,4 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (14,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se paralizó mediante adición de agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *a vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 5:1) produjo éster *terc*-butílico del ácido 4-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,9 g) como una espuma. MS (ES+) 410/412 (MH⁺), 354/356 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

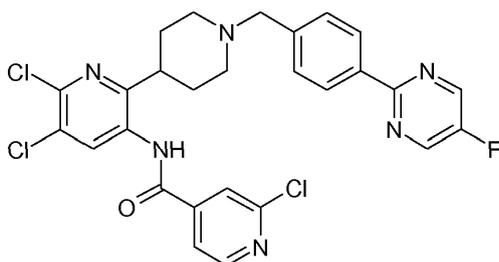
Etapa C: Una disolución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,2 g) y fluoruro de potasio liofilizado (339 mg) en sulfóxido de dimetilo (57 ml) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *a vacío*. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 5:1) produjo éster *terc*-butílico del ácido 4-fluoro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,7 g) como una espuma. MS (ES+) 338/339 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,51 (d, 1H).

Etapa D: El compuesto obtenido en la Etapa C (1,8 g) se disolvió en etanol (48 ml) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón (10% en peso) (500 mg). En una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La filtración sobre Celite® proporcionó éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-4-fluoro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,6 g) como un sólido blanco. MS (ES+) 364/365 (MH⁺), 308/309 (M-isopreno); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 3,90 (br s, 2H), 4,25 (m, 2H), 7,22 (d, 1H).

El compuesto obtenido en la Etapa D se trató entonces según los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 (Etapas C-E), para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 9

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{5,6-dicloro-1'-[4-(5-cloropirimidin-2-il)-bencil]-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto B8 de la Tabla B).



El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5,6-dicloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico según procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 5, Etapas C-E. El éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5,6-dicloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se preparó como sigue:

Etapa A: Una disolución desgasificada de 2,5-dicloro-3-amino-piridina (40,75 g), éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (77,25 g) (preparado como se describe en el documento WO 2006/003494) y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (8,76 g) en dioxano (1500 ml) se trató con una disolución desgasificada de carbonato de sodio (79 g) en agua (800 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2) produjo éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5-fluoro-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (60 g) como un sólido amarillo. MS (ES+) 310/311 (MH+), 254/256 (MH+-isobuteno).

Etapa B: El intermedio de tetrahidropiridina obtenido en la Etapa A (54 g) se hidrogenó en metanol (4000 ml) a 80°C y 100 bares de hidrógeno en presencia de tetrafluoroborato de 1,1'-bis(di-*iso*-propilfosfino)ferroceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (358 mg) durante 20 horas, para producir éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5-cloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (44 g). MS (ES+) 312/314 (MH+).

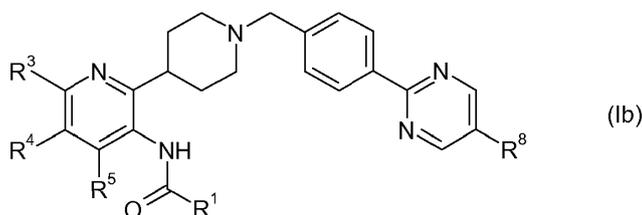
Etapa C: El producto obtenido en la Etapa B (43 g) se disolvió en *N*-metilpirrolidona (600 ml) y se trató con *N*-clorosuccinimida (19 g) a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con éter dietílico y se lavó varias veces con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) para producir éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5,6-dicloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (43 g) como un sólido. MS (ES+) 312/314 (MH+).

Como alternativa, el éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-5,6-dicloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se podía obtener como se describe en el documento WO 2006/003494 usando un acoplamiento de Negishi entre 2,5-dicloro-3-amino-piridina y éster *terc*-butílico del ácido 4-yodo-piperidin-1-carboxílico.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 5-9:

Tabla B:

Compuestos de fórmula (Ib)

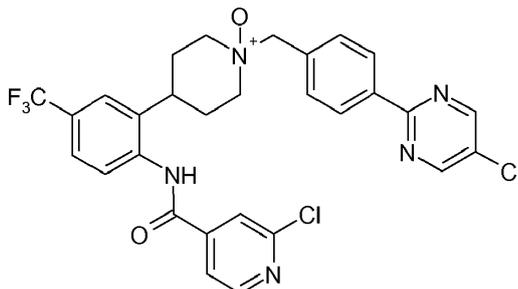


Comp. nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	p.f.	HPLC (RT)	MS (ES+)
B1	2-cloropirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	97-98°C	1,34 min	587/589
B2	2-cloropirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	F	89-90°C	1,28 min	571/573
B3	5-cloro-2-fluoropirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	-	1,37 min	605/607

Comp. nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p.f.	HPLC (RT)	MS (ES+)
B4	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	214-216°C	1,38 min	605/607
B5	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	H	-	1,27 min	553/555
B6	2-cloro-pirid-4-ilo-	-OCHF ₂	H	H	Cl	182-188°C	1,34 min	585/587
B7	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	F	Cl	-	1,39 min	605/607
B8	2-cloro-pirid-4-ilo-	Cl	Cl	H	Cl	197°C	1,35 min	589/591
B9	2-cloro-pirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	ciclo-propilo	-	1,33 min	593/595
B10	2-cloro-pirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	Br	180-180°C	1,36 min	631/633
B11	2-cloro-pirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	CH ₃		1,25 min	567/569
B12	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	Cl	188-189°C	1,34 min	589/591
B13	2-cloro-5-fluoropirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	F	197-201°C	1,38 min	589/591
B14	2-cloro-5-fluoropirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	Cl	169-172°C	1,36 min	603/605
B15	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	F	165-168°C	1,30 min	587/589
B16	2,5-difluoropirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	F	197-198°C	1,31 min	573
B17	2,5-dicloropirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	F	160-163°C	1,35 min	605/607
B18	2,5-dicloropirid-4-ilo-	CF ₃	H	H	Cl	93-96°C	1,41 min	621/623
B19	2,5-difluoropirid-4-ilo-	Cl	Cl	H	F	222-223°C	1,34 min	573/575
B20	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	F	173-174°C	1,25 min	571
B21	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	Cl	170-171°C	1,31 min	587/589
B22	2,5-difluoro-pirid-4-ilo-	Cl	Cl	H	Cl	232-237°C	1,38 min	589/591
B23	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	Cl	Cl	H	F	225-229°C	1,36 min	589/591
B24	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	Cl	79-83°C	1,36 min	619/621
B25	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	O-CHF ₂	H	H	F	204-206°C	1,31 min	603/605
B26	2-cloro-pirid-4-ilo-	Cl	Cl	H	F	128-131°C	1,30 min	571/573

Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-(2-{1-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-1-oxi-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (Compuesto C1 de la Tabla C)



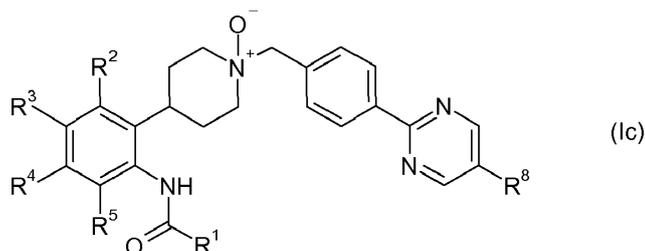
5

Una disolución de 2-cloro-N-(2-{1-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-1-oxi-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (270 mg, Ejemplo 1) en diclorometano (12 ml) se trató con ácido 3-cloro-peroxibenzoico (92 mg) a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se aclaró con éter dietílico y se secó a alto vacío, para producir el compuesto del título como un polvo blanco. P.f. 193-194°C. MS (ES+) 603/605 (MH+).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al descrito en el Ejemplo 10:

Tabla C:

Compuestos de fórmula (Ic)

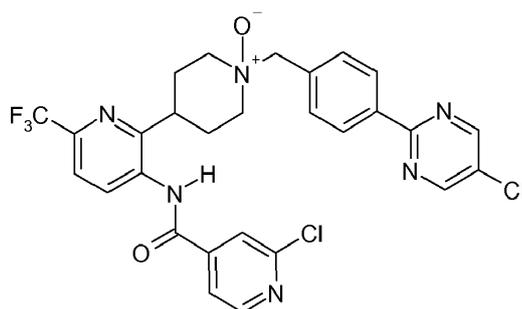


Comp. nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	p.f.
C1	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	Cl	193-194°C
C2	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	F	178-179°C
C3	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	Cl	198-199°C
C4	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	F	H	Cl	196-197°C
C5	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	-F	H	H	Cl	183-184°C
C6	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	-CF ₃	H	H	Cl	207-209°C
C7	2-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	Cl	193-196°C
C8	2-metoxi-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	Cl	183-186°C
C9	2,6-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	Cl	193-196°C
C10	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	Cl	188-192°C
C11	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	F	H	Cl	184-187°C
C12	2,6-dicloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	194-197°C
C13	2-fluoro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	>220°C
C14	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	191-195°C
C15	2-metoxi-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	183-187°C
C16	2-cloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	199-205°C
C17	2,5-dicloro-pirid-4-ilo-	F	Cl	H	H	Cl	208-211°C

10

Ejemplo 11

Este ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto D1 de la Tabla D)



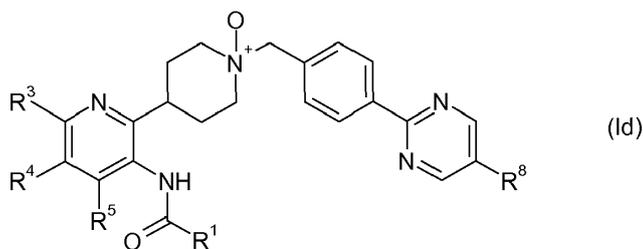
5

Una disolución de 2-cloro-N-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-6-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (188 mg, Ejemplo 5) en diclorometano (8 ml) se trató con ácido 3-cloro-peroxibenzoico (65 mg) a temperatura ambiente. La disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se aclaró con éter dietílico y se secó a alto vacío, para producir el compuesto del título (170 mg) como un polvo blanco. P.f. 177°C. MS (ES+) 603/605 (MH+).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al descrito en el Ejemplo 11:

Tabla D:

Compuestos de fórmula (Id)



10

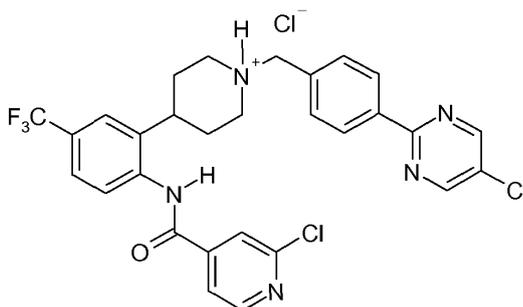
Comp. nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	p.f.
D1	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	177°C
D2	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	F	201°C
D3	5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	183-185°C
D4	2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	173-175°C
D5	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	F	Cl	222-224°C

La preparación de las siguientes sales E1 y E2 en la Tabla E se ha descrito en el Ejemplo 1 y Ejemplo 2, respectivamente. Otras sales se pueden preparar según procedimientos análogos al descrito en el Ejemplo 12 a continuación:

15

Ejemplo 12

Este ejemplo ilustra la preparación de hidrocloreto de 2-cloro-N-(2-{1'-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (Compuesto E3 de la Tabla E)

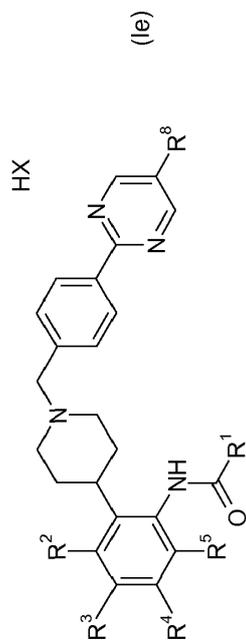


ES 2 514 318 T3

Una disolución de 2-cloro-*N*-(2-{1-[4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-bencil]-piperidin-4-il}-4-trifluorometil-fenil)-isonicotinamida (1 g, Ejemplo 1) en diclorometano (50 ml) se trató con ácido clorhídrico gaseoso durante 2 min. El sólido blanco formado se aclaró con éter dietílico y se secó a alto *vacío* para producir el compuesto del título (1 g) como un polvo blanco. P.f. 282-283°C.

Tabla E:

Compuestos de fórmula (Ie)

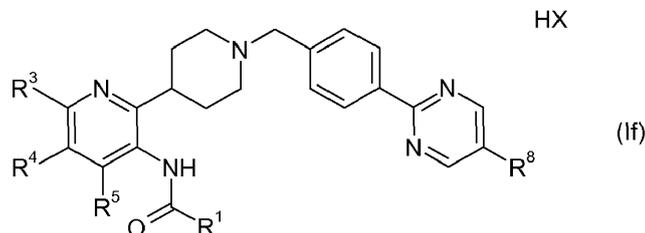


Comp. nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁸	HX	p.f.
E1	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	Cl	CH ₃ CO ₂ H	222-223°C
E2	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	F	CH ₃ CO ₂ H	154°C
E3	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	-CF ₃	H	H	H	Cl	HCl	282-283°C
E4	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido 2-hidroxi-benzoico	225°C
E5	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido 2,3,4,5-tetrahidroxi-6-oxo-hexanoico	165°C
E6	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido 2-clorobenzoico	166°C
E7	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido fosfórico	125°C
E8	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido 3-hidroxi-propano-1-sulfónico	183°C
E9	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido etanosulfónico	260°C
E10	2-cloro-pirid-4-ilo-	H	CF ₃	H	H	H	Cl	Acido tolueno-4-sulfónico	242°C

La preparación de las siguientes sales se ha descrito en el Ejemplo 5 y Ejemplo 6, respectivamente:

Tabla F:

Compuestos de fórmula (If)

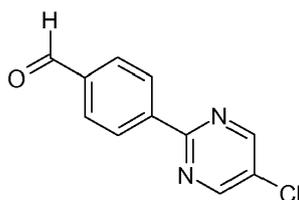


Comp. nº	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	HX	p.f.
F1	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	Cl	CH ₃ CO ₂ H	254-255°C
F2	2-cloro-pirid-4-ilo-	-CF ₃	H	H	F	CH ₃ CO ₂ H	143°C

5

Preparación 1

4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-benzaldehído



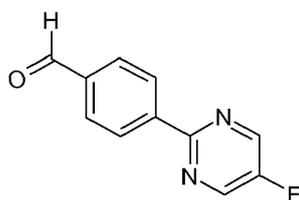
10

Se añadió dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (3,5 g) a una disolución agitada de ácido 4-formilbencenoborónico (32,5 g), 2,5-dicloro-pirimidina (30 g) en tolueno (1000 ml) y etanol (100 ml) en una atmósfera de argón. La disolución se purgó con argón, y se añadió carbonato de sodio acuoso (2N) (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 90 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado), con agua y con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se trataron sobre carbón, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de Hyflo® y se concentraron *a vacío*. El residuo se trituró con éter dietílico (100 ml), el sólido se aisló mediante filtración y se secó a alto *vacío* para dar 4-(5-cloro-pirimidin-2-il)-benzaldehído como un sólido blanco. P.f. 186°C. RMN 1H (400 MHz, DMSO) 8,10 (d, 2H), 8,55 (d, 2H), 9,1 (s, 2H).

15

Preparación 2

4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-benzaldehído



20

El compuesto del título se preparó según un procedimiento similar al descrito en la Preparación 1, partiendo de 2-cloro-5-fluoro-pirimidina, para dar 4-(5-cloropirimidin-2-il)benzaldehído como un sólido blanco. MS (ES⁺) 203 (MH⁺); RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) 8,0 (d, 2H), 8,6 (d, 2H), 28,75 (s, 2H).

Ejemplos Biológicos

25

Este Ejemplo ilustra las propiedades plaguicidas/insecticidas de compuestos de fórmula (I). Los ensayos se realizaron de la siguiente manera:

Spodoptera littoralis (gusano de la hoja del algodón)

Se colocaron discos de hoja de algodón sobre agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm. Tras secar, los discos de hoja se infectaron con 5 larvas L1. Se comprobó la mortalidad, los hábitos de alimentación y la regulación del crecimiento de las muestras 3 días después del tratamiento (DAT).

5 Los siguientes compuestos dieron un control de al menos 80% de *Spodoptera littoralis*:

10 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

Heliothis virescens (cogollero del tabaco):

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

Los siguientes compuestos dieron un control de al menos 80% de *Heliothis virescens*:

20 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

Plutella xylostella (polilla de la col):

25 Se trató una placa de microtitulación (MTP) de 24 pocillos con una dieta artificial a disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo 18 ppm) con una pipeta. Tras secar, las MTP's se infectaron con larvas L2 (7-12 por pocillo). Tras un período de incubación de 6 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento de las muestras.

Los siguientes compuestos dieron un control de al menos 80% de *Plutella xylostella*:

30 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

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

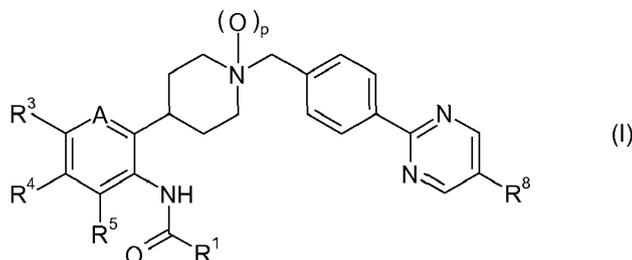
40 Se trató una placa de microtitulación (MTP) de 24 pocillos con una dieta artificial a disoluciones de ensayo a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración en pocillo 18 ppm) con una pipeta. Tras secar, las MTP's se infectaron con larvas (L2) (6-10 por pocillo). Tras un período de incubación de 5 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento de las muestras.

Los siguientes compuestos dieron un control de al menos 80% de *Diabrotica balteata*:

45 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A27, A28, A30, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C17, D1, D2, D3, D4, D5, E1, E2, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, F1, F2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

5 A es CR² o N;

p es 0 ó 1;

R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, o alcoxi de C₁-C₃;

R² es hidrógeno, halógeno, haloalquilo de C₁-C₃ o haloalcoxi de C₁-C₃;

10 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, alqueno de C₂-C₈, haloalqueno de C₂-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, halocicloalquilo de C₃-C₈, alcoxi de C₁-C₈, haloalcoxi de C₁-C₈, alquil C₁-C₈-tio o haloalquil C₁-C₈-tio;

R⁵ es hidrógeno o halógeno; y

15 R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₈, haloalquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, alqueno de C₂-C₈, haloalqueno de C₂-C₈, alquilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈ o haloalcoxi de C₁-C₈; o sales del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de fluoro, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, trifluorometilo o metoxi.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio o haloalquil C₁-C₆-tio.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, haloalcoxi de C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio o haloalquil C₁-C₆-tio.

25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquilo de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o haloalcoxi de C₁-C₆.

30 7. Un método para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende aplicar a una plaga, a un sitio de acción de una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

35 8. Una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.