

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 305**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11808109 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2658856**

54 Título: **Pesticidas mesoiónicos de pirido[1,2-a]pirimidina**

30 Prioridad:

29.12.2010 US 201061427855 P

24.10.2011 US 201161550675 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.05.2015

73 Titular/es:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898, US

72 Inventor/es:

PAHUTSKI, THOMAS, FRANCIS., JR.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 305 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

Pesticidas mesoiónicos de pirido[1,2-a]pirimidina

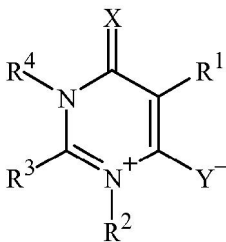
Campo de la invención

Esta invención se refiere a unos compuestos de pirimidinio, que son útiles como productos intermedios en la síntesis de compuestos pesticidas.

Antecedentes de la invención

El control de las plagas de invertebrados es sumamente importante para conseguir un alto rendimiento en los cultivos. Los daños originados por las plagas de invertebrados sobre los cultivos agronómicos en crecimiento y almacenados pueden provocar una importante reducción de la productividad y, por ello, pueden dar lugar a un aumento de los costes para el consumidor. También es importante el control de las plagas de invertebrados en el sector forestal, cultivos de invernadero, plantas ornamentales, cultivos de vivero, productos alimentarios y de fibra almacenados, ganadería, artículos domésticos, césped, productos de la madera, y para la salud pública. Muchos productos se encuentran disponibles comercialmente para estos fines, pero continúa existiendo la necesidad de nuevos compuestos que sean más eficaces, menos costosos, menos tóxicos, más seguros para el medioambiente o que tengan distintos sitios de acción.

La publicación de patente PCT WO 09/099929 describe unos compuestos mesoiónicos de pirimidinio de la Fórmula i como insecticidas.



i

en donde, entre otros, X e Y son un átomo de O, R¹ es un grupo fenilo sustituido, R² es CH₂Q y Q es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, y R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido.

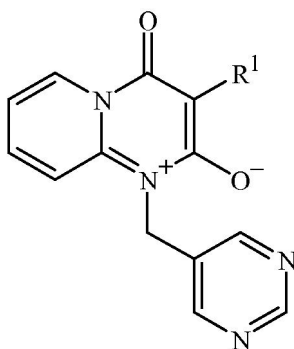
La patente WO211/017351 describe unas mezclas de pesticidas mesoiónicos. En las patentes WO2011/017342 y WO2011/017347 también se describen unos pesticidas mesoiónicos.

Compendio de la invención

Esta invención se dirige a los compuestos:

N-[(5-pirimidinil)metil]-2-piridinamina y
N-(5-pirimidinilmetilen)-2-piridinamina.

Los compuestos reivindicados son útiles como productos intermedios en la síntesis de compuestos de la Fórmula 1, los cuales en sí mismos son útiles como pesticidas para el control de las plagas de invertebrados.



1

en donde

R¹ es un grupo fenilo o piridinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con Q y hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R²; cada R² es independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, SF₅, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo haloalquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo haloalcoxi de C₁-C₄, un grupo alquiltio de C₁-C₄ o un grupo haloalquiltio de C₁-C₄; y

Q es un grupo fenilo o piridinilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo haloalquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo haloalcoxi de C₁-C₄.

Detalles de la invención

Tal como se utiliza aquí, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene", "contiene", "que contiene", "caracterizado por" o cualquier otra variación de los mismos, se pretende que cubran una inclusión no exclusiva que está sujeta a cualquier limitación expresamente indicada. Por ejemplo, una composición, una mezcla, un procedimiento o un método que comprenden una lista de elementos no están necesariamente limitados solamente a esos elementos, sino que pueden incluir otros elementos no enumerados expresamente o que sean inherentes a tal composición, mezcla, procedimiento o método.

La frase de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado. Si está en una reivindicación, tal frase cierra la reivindicación a la inclusión de materiales distintos a los indicados, a excepción de las impurezas normalmente asociadas con los mismos. Cuando la frase "que consiste en" aparece en una cláusula del cuerpo de una reivindicación, en lugar de inmediatamente después del preámbulo, sólo limita el elemento establecido en esa cláusula; otros elementos no están excluidos de la reivindicación en su totalidad.

La frase de transición "que consiste esencialmente en" se utiliza para definir una composición o un método que incluye materiales, etapas, características, componentes o elementos, además de los que literalmente se describen, a condición de que estos materiales, etapas, características, componentes o elementos adicionales no afecten materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la invención reivindicada. El término "consiste esencialmente en" está a medio camino entre "que comprende" y "que consiste en".

Cuando los solicitantes han definido una invención o una parte de la misma con un término no concluyente, tal como "que comprende", se debe entender sencillamente (a menos que se indique otra cosa) que la descripción debe ser interpretada para describir también una invención tal utilizando los términos "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Además, a menos que se indique expresamente otra cosa, "o" se refiere a inclusive y no a exclusive. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de las siguientes posibilidades: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente) y tanto A como B son verdaderos (o están presentes).

Como se menciona en esta descripción, el término "plaga de invertebrados" incluye artrópodos, gasterópodos, nematodos y helmintos de importancia económica como plagas. El término "artrópodo" incluye insectos, ácaros, arañas, escorpiones, ciempiés, milpiés, cochinillas y sínfilos. El término "gasterópodo" incluye caracoles, babosas y otros estilomatóforos. El término "nematodo" incluye miembros del phylum Nematoda, tales como nematodos fitófagos y nemátodos helmintos que son parásitos de animales. El término "helmintos" incluye todos los gusanos parásitos, tales como los gusanos redondos (phylum Nematoda), los gusanos del corazón (phylum Nematoda, clase Secernentea), los trematodos (phylum Platyhelminthes, clase Tematoda), los acantocéfalos (phylum acantocéfalos) y las tenias (phylum Platyhelminthes, clase Cestoda).

En el contexto de esta descripción "control de plagas de invertebrados" significa la inhibición del desarrollo de una plaga de invertebrados (incluyendo la mortalidad, la reducción de la alimentación y/o la interrupción del apareamiento), y las expresiones relacionadas se definen de modo análogo.

El término "agronómico" se refiere a la producción de cultivos extensivos tales como cultivos de alimentos y de fibras, e incluye el crecimiento de maíz, soja y otras leguminosas, arroz, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), verduras frondosas (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de coles), hortalizas de fruto (por ejemplo, tomates, pimientos, berenjenas, crucíferas y cucurbitáceas), patatas, boniatos, uvas, algodón, frutas de árbol (por ejemplo, frutas con pepitas, frutas con hueso y cítricos), frutas pequeñas (por ejemplo, frambuesas y cerezas) y otros cultivos especiales (por ejemplo, colza, girasol y aceitunas).

El término "no agronómico" se refiere a cultivos distintos de los cultivos extensivos, como los cultivos de horticultura (por ejemplo, plantas de invernadero, de vivero y ornamentales no cultivadas en campo), estructuras residenciales, agrícolas, comerciales e industriales, césped (por ejemplo, cultivo de césped comercial, pastos, campos de golf, césped residencial, campos deportivos, etc.), productos de la madera, productos almacenados, control agroforestal y de la vegetación, aplicaciones para la salud pública (es decir, humana) y la salud animal (por ejemplo, animales domésticos tales como mascotas, ganado y aves de corral, animales no domésticos tales como fauna salvaje).

El término "vigor del cultivo" se refiere a la tasa de crecimiento o acumulación de biomasa de una planta de cultivo. El "aumento del vigor" se refiere al aumento del crecimiento o acumulación de biomasa en una planta de cultivo con respecto a una planta de cultivo de control no tratada. El término "rendimiento del cultivo" se refiere a la rentabilidad sobre el material de cultivo, tanto en términos de cantidad como de calidad, obtenida después de cosechar una planta de cultivo. El "aumento del rendimiento del cultivo" se refiere al aumento del rendimiento del cultivo con respecto a una planta de cultivo de control sin tratar.

El término "cantidad biológicamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto biológicamente activo (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula 1) que es suficiente para producir el efecto biológico deseado cuando se aplica a (es decir, cuando se pone en contacto con) una plaga de invertebrados a controlar o a su entorno, o a una planta, la semilla a partir de la que se cultiva la planta, o el emplazamiento de la planta (por ejemplo, el medio de crecimiento), para proteger a la planta de los daños causados por la plaga de invertebrados o para otro efecto que se desee (por ejemplo, aumentar el vigor de la planta).

Las aplicaciones no agronómicas incluyen la protección de animales frente una plaga parasitaria de invertebrados mediante la administración, a los animales a proteger, de una cantidad parasiticidamente efectiva (es decir, biológicamente eficaz) de un compuesto de la invención, típicamente en la forma de una composición formulada para uso veterinario. Como se menciona en la descripción y reivindicaciones presentes, los términos "parasitocida" y "parasiticidamente" se refieren a los efectos observables sobre una plaga parasitaria de invertebrados para proporcionar protección a un animal frente a la plaga. Los efectos parasiticidas se refieren típicamente a la disminución de la incidencia o de la actividad de la plaga parasitaria de invertebrados objetivo. Tales efectos sobre la plaga incluyen la necrosis, la muerte, el retraso del crecimiento, la disminución de la movilidad o la disminución de la capacidad para permanecer sobre o dentro del animal hospedante, la reducción de la alimentación y la inhibición de la reproducción. Estos efectos sobre las plagas parasitarias de invertebrados proporcionan el control (incluida la prevención, la reducción o la eliminación) de la infestación parasitaria o infección del animal.

En las relaciones anteriores, el término "alquilo", utilizado ya sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como el metilo, el etilo, el n-propilo, el i-propilo, o los diferentes isómeros del butilo.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas tales como "haloalquilo", incluye los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno, los cuales pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen el CF_3 , CH_2Cl , CH_2CF_3 y CCl_2CF_3 . Los términos "haloalcoxi" y "haloalquiltio" se definen de forma análoga al término "haloalquilo". Los ejemplos de "haloalcoxi" incluyen el CF_3O , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$. Los ejemplos de "haloalquiltio" incluyen el CCl_3S , CF_3S , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{S}$ y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$.

El grupo "alcoxi" incluye, por ejemplo, el grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y los diferentes isómeros del grupo butoxi.

El término "alquiltio" incluye restos alquiltio de cadena lineal o ramificada, tales como el metiltio, el etiltio, y los diferentes isómeros del propiltio y el butiltio.

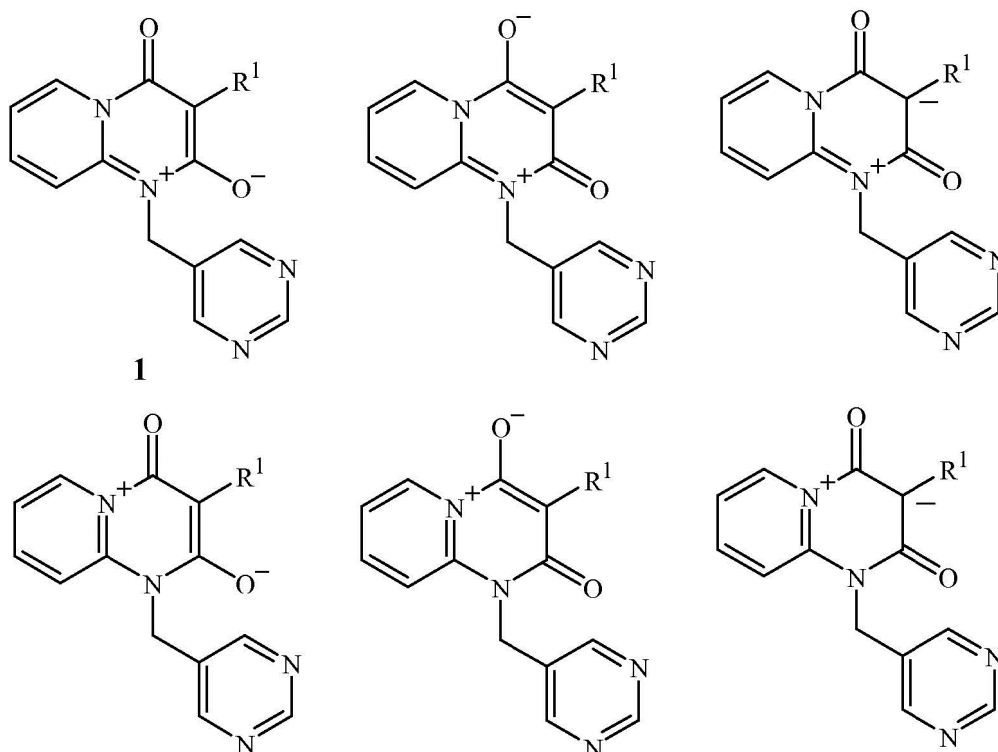
El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica mediante el prefijo " $\text{C}_i\text{-C}_j$ ", donde i y j son números del 1 al 4. Por ejemplo, el grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ designa desde el metilo hasta el butilo.

Cuando un radical está opcionalmente sustituido con los sustituyentes enumerados por el número indicado de sustituyentes (por ejemplo, "hasta 3"), entonces el radical puede no estar sustituido o estar sustituido con un número de sustituyentes que varía hasta el número más alto indicado (por ejemplo, "3"), y los sustituyentes unidos se seleccionan independientemente entre los sustituyentes enumerados.

El número de sustituyentes opcionales puede estar limitado por una limitación expresa. Por ejemplo, la frase "opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^2 " significa que pueden estar presentes 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes (si el número de puntos de conexión potenciales lo permite). Cuando el intervalo especificado para el número de sustituyentes supera el número de posiciones disponibles para sustituyentes en un anillo, el extremo más alto presente del intervalo se considera que es el número de posiciones disponible.

Los compuestos de la Fórmula 1 son sales internas mesoiónicas. Las "sales internas", también conocidas en la técnica como "iones dipolares", son moléculas eléctricamente neutras pero que llevan cargas positivas y negativas formales en diferentes átomos de cada estructura de enlace de valencia, de acuerdo con la teoría del enlace de valencia. Por otra parte, la estructura molecular de los compuestos de la Fórmula 1 se puede representar mediante las seis estructuras de enlace de valencia que se muestran a continuación, estando colocadas en átomos diferentes las cargas positivas y negativas formales en cada una de ellas. Debido a esta resonancia, los compuestos de la Fórmula 1 también se describen como "mesoiónicos". Aunque, por motivos de simplicidad, la estructura molecular de la Fórmula 1 se representa en la presente memoria como una única estructura de enlace de valencia, esta particular estructura de enlace de valencia se ha de entender como representativa de las seis estructuras de enlace de valencia (representadas a continuación de este párrafo) en relación con el enlace en las moléculas de los

compuestos de la Fórmula 1. Por lo tanto, en la presente memoria la referencia a la Fórmula 1 está relacionada con las seis estructuras de enlace de valencia aplicables y con otras estructuras (por ejemplo, según la teoría de los orbitales moleculares), a menos que se especifique otra cosa.



Los compuestos seleccionados de la Fórmula 1 típicamente existen en más de una forma, y la Fórmula 1 incluye, por consiguiente, todas las formas cristalinas y no cristalinas de los compuestos que representa la Fórmula 1. Las formas no cristalinas incluyen las realizaciones que son productos sólidos, tales como ceras y gomas, así como las realizaciones que son productos líquidos, tales como soluciones y masas fundidas. Las formas cristalinas incluyen las realizaciones que representan esencialmente un solo tipo de cristal y las realizaciones que representan una mezcla de polimorfos (es decir, tipos cristalinos diferentes). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede cristalizar en diferentes formas cristalinas, formas cuyas moléculas tienen diferentes disposiciones y/o conformaciones en la red cristalina. Aunque los polimorfos pueden tener la misma composición química, también pueden diferir en su composición debido a la presencia o ausencia de agua co-cristalizada o de otras moléculas que pueden estar débil o fuertemente unidas en la red. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas, tales como la forma cristalina, la densidad, la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de fusión, la higroscopicidad, la capacidad de suspensión, la velocidad de disolución y la disponibilidad biológica. Los expertos en la técnica apreciarán que un polimorfo de un compuesto representado por la Fórmula 1 puede presentar efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, mejora del rendimiento biológico) con respecto a otro polimorfo o a una mezcla de polimorfos del mismo compuesto representado por la Fórmula 1. La preparación y el aislamiento de un particular polimorfo de un compuesto representado por la Fórmula 1 se pueden conseguir mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluida, por ejemplo, la cristalización mediante el uso de solventes y temperaturas seleccionados.

Los expertos en la técnica conocen que puesto que, en el medio ambiente y bajo condiciones fisiológicas, las sales de los compuestos químicos están en equilibrio con sus correspondientes formas no salinas, las sales comparten la utilidad biológica de las formas no salinas. Por consiguiente, una amplia variedad de sales de los compuestos de la Fórmula 1 son útiles para el control de las plagas de invertebrados y de los parásitos de los animales (es decir, son adecuadas para su utilización en sanidad animal). Las sales de los compuestos de la Fórmula 1 incluyen las sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maleico, malónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluensulfónico o valérico.

Los compuestos preferidos de la Fórmula 1 se seleccionan del grupo que consiste en:

sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-3-fenil-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 1 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 2 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 3 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 4 de la Tabla de Índice A);

- 5 sal interna de 2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 5 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 6 de la Tabla de Índice A);

- 10 sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 7 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(2-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 8 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 9 de la Tabla de Índice A);

- 15 sal interna de 3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 10 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 2-hidroxi-3-(3-metilfenil)-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 11 de la Tabla de Índice A);

- 20 sal interna de 3-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 12 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 13 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(2-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 14 de la Tabla de Índice A);

- 25 sal interna de 3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 15 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 16 de la Tabla de Índice A);

- 30 sal interna de 3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 17 de la Tabla de Índice A);

sal interna de 3-(4'-ciano-5,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 18 de la Tabla de Índice A); y

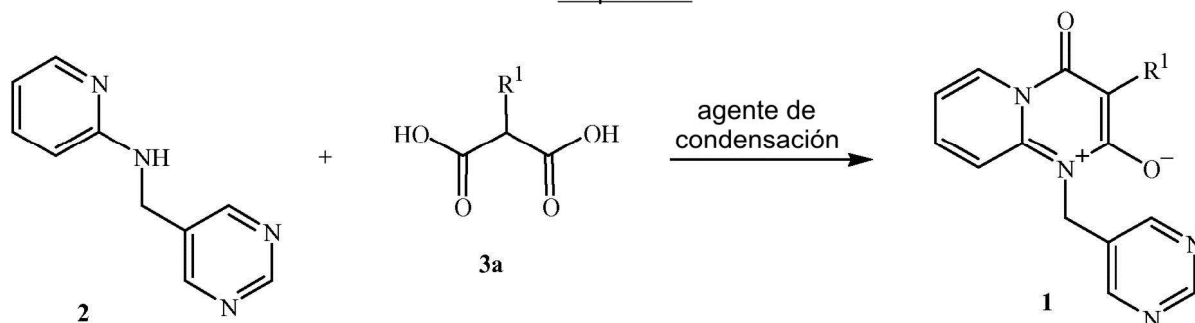
sal interna de 3-(3-clorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (es decir, el compuesto 19 de la Tabla de Índice A).

- 35 Los siguientes esquemas muestran la utilización de los compuestos de la presente invención en la síntesis de compuestos de la Fórmula 1. La definición de R¹ en los compuestos de las siguientes Fórmulas 1-13 es como se definió anteriormente en el Compendio de la invención, a menos que se indique otra cosa. Las Fórmulas 1a y 1b son varios subconjuntos de la Fórmula 1, y todos los sustituyentes de las Fórmulas 1a y 1e son como se definió anteriormente para la Fórmula 1, a menos que se indique otra cosa. La temperatura ambiente se define como aproximadamente 20-25°C.
- 40

Los compuestos de la Fórmula 1 se pueden preparar mediante la condensación del compuesto de la Fórmula 2 con ácidos malónicos opcionalmente sustituidos de la Fórmula 3a, en presencia de agentes de condensación, como se muestra en el esquema 1. Los agentes de condensación pueden ser carbodiimidas tales como la dicitclohexilcarbodiimida (véase, por ejemplo, Koch, A. et al. Tetrahedron 2004, 60, 10.011-10.018) u otros agentes bien conocidos en la técnica para formar enlaces amida, con o sin agentes de activación tales como el N-hidroxibenzotriazol, como se describe en la Science of Synthesis 2005, 21, 17-25 y Tetrahedron 2005, 61, 10.827 a 10.852. Típicamente, esta reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico inerte, tal como el diclorometano o el 1,2-dicloroetano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C durante un período de tiempo de 10 minutos a varios días.

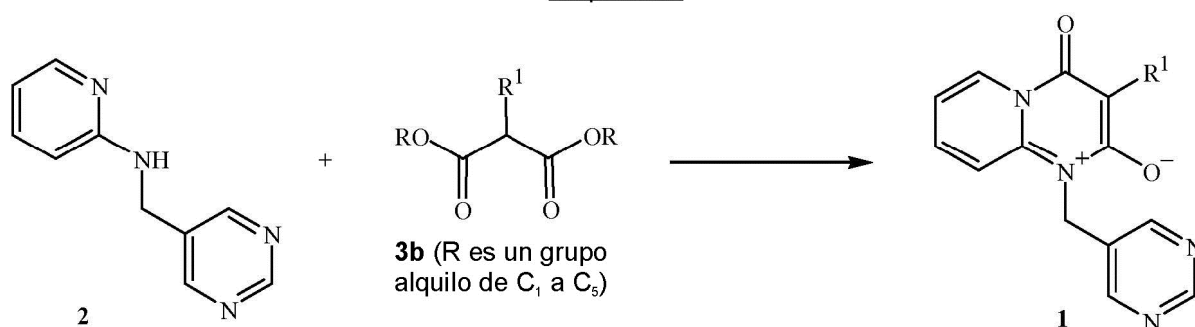
- 45

Esquema 1



Los compuestos de la Fórmula 1 también se pueden preparar mediante la condensación del compuesto de la Fórmula 2 con ésteres del ácido malónico de la Fórmula 3b, en donde R es un grupo alquilo de C₁-C₅ tal como se muestra en el esquema 2. Estas reacciones se pueden realizar sin mezcla o en presencia de solventes inertes, tal como se describe en el Boletín de la Sociedad Química de Japón 1999, 72(3), 503-509. Los solventes inertes incluyen, pero no se limitan a ellos, hidrocarburos de punto de ebullición elevado tales como el mesitileno, la tetralina o el cimeno, o éteres de punto de ebullición elevado tales como el éter de difenilo. Las temperaturas típicas varían de 50 a 250°C. Son de destacar las temperaturas de 150 a 200°C, que típicamente proporcionan unos tiempos de reacción rápidos y unos rendimientos altos. Estas reacciones también se pueden realizar en reactores de microondas dentro de los mismos intervalos de temperatura. Los tiempos de reacción típicos varían de 5 minutos a varias horas.

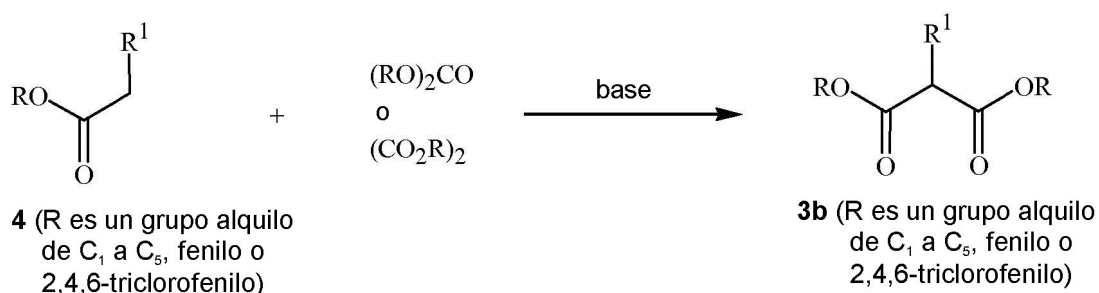
Esquema 2



Los compuestos de la Fórmula 3a se pueden preparar mediante diversos métodos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante hidrólisis de base de los compuestos de la Fórmula 3b.

Los compuestos de la Fórmula 3b se pueden preparar mediante arilación de ésteres de malonato (utilizando compuestos de la fórmula R¹X¹, en donde X¹ es un átomo de Cl, Br o I) catalizada por paladio (J. Org. Chem. 2002, 67, 541-555) o cobre (Org. Lett. 2002, 4, 269-272 y Org. Lett. 2005, 7, 4.693-4.695). Alternativamente, los compuestos de la Fórmula 3b se pueden preparar mediante el método que se muestra en el esquema 2a (véase, por ejemplo, J. Med. Chem. 1982, 25(6), 745-747).

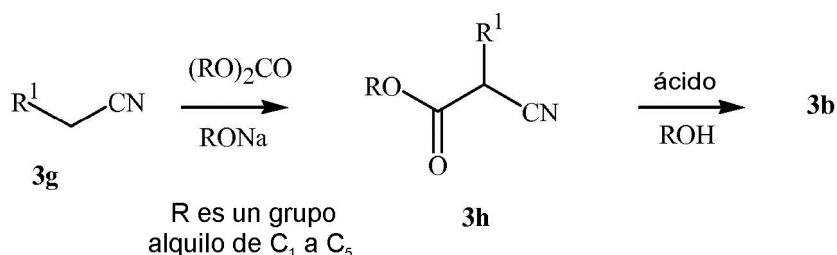
Esquema 2a



Los ésteres de la Fórmula 4 se pueden preparar a partir de los ácidos correspondientes mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ácidos de la Fórmula 4, en donde R es un átomo de H, se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, y muchos de ellos están disponibles comercialmente.

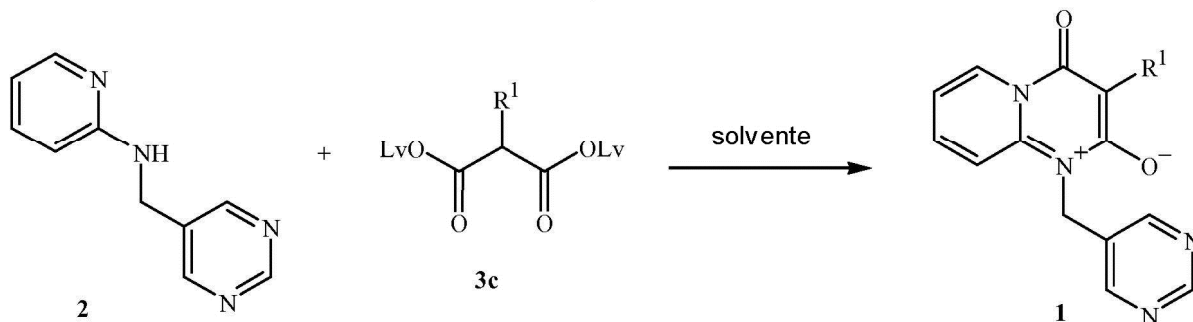
Los compuestos de la Fórmula 3b también se pueden preparar mediante el método que se muestra en el esquema 2b. La reacción de los nitrilos de la Fórmula 3g con los carbonatos de dialquilo produce ésteres de nitrilo de la Fórmula 3h, y la posterior hidrólisis ácida en presencia de un alcohol proporciona los compuestos de la Fórmula 3b (véase, por ejemplo, Helvetica Chimica Acta 1991, 74(2), 309-314). Los nitrilos de la Fórmula 3g se preparan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, y muchos de ellos están disponibles comercialmente.

Esquema 2b



Los compuestos de la Fórmula 1 también se pueden preparar mediante tratamiento del compuesto de la Fórmula 2 con ésteres activados de la Fórmula 3c, en donde LvO es un grupo saliente activado como se muestra en el esquema 3. Los ejemplos de Lv preferidos para facilitar la síntesis o la reactividad son los grupos fenilo, 4-nitrofenilo o fenilo sustituido con átomos de halógeno (por ejemplo, el 2,4,6-triclorofenilo, el pentaclorofenilo o el pentafluorofenilo), como se describe en Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) 1991, 324, 863-866. Otros ésteres activados son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a ellos, los ésteres de N-hidroxisuccinimida (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6.872-6.878). Las temperaturas típicas varían de 50 a 200°C. Son de destacar las temperaturas de 50 a 150°C, que típicamente proporcionan unos tiempos de reacción rápidos y unos rendimientos altos. Estas reacciones se pueden realizar con o sin un solvente, tal como el tolueno, y en reactores de microondas dentro de los mismos intervalos de temperatura. Los tiempos de reacción típicos varían de 5 minutos a 2 horas.

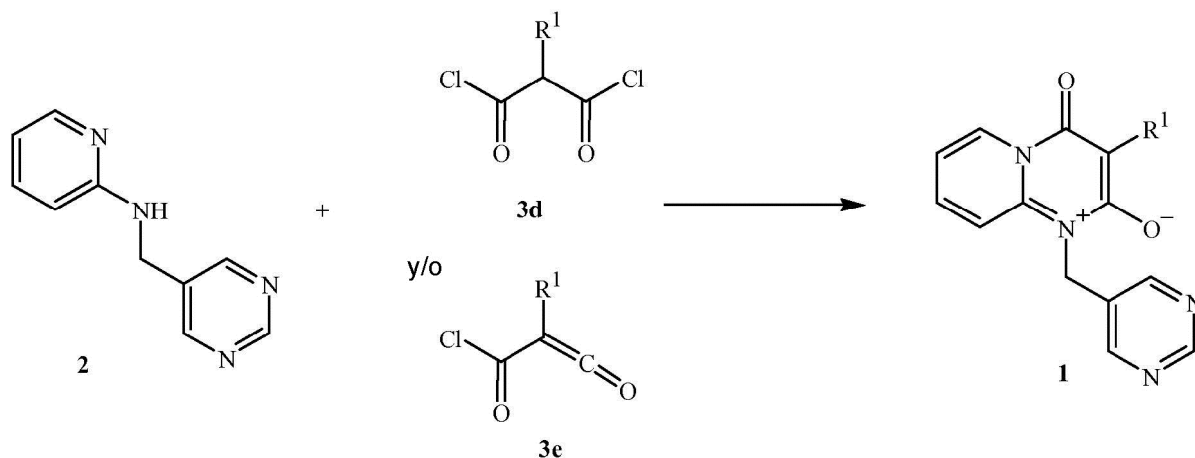
Esquema 3



Los compuestos de la Fórmula 3c se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los compuestos de la Fórmula 3a (véase, por ejemplo, J. Het. Chem. 1980, 17, 337).

Los compuestos de la Fórmula 1 también se pueden preparar mediante la condensación del compuesto de la Fórmula 2 con compuestos de la Fórmula 3d o 3e, o mediante la condensación del compuesto de la Fórmula 2 con mezclas de compuestos de las Fórmulas 3d y 3e, como se muestra en el esquema 4. Estas reacciones se realizan típicamente en un solvente inerte, tal como el diclorometano, y opcionalmente en presencia de dos o más equivalentes de un aceptor de ácido (véase, por ejemplo, Zeitschrift für Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie 1982, 37B(2), 222-233). Los aceptores de ácido típicos incluyen, pero no se limitan a ellos, la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina, la piridina y las piridinas sustituidas, y los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de un metal.

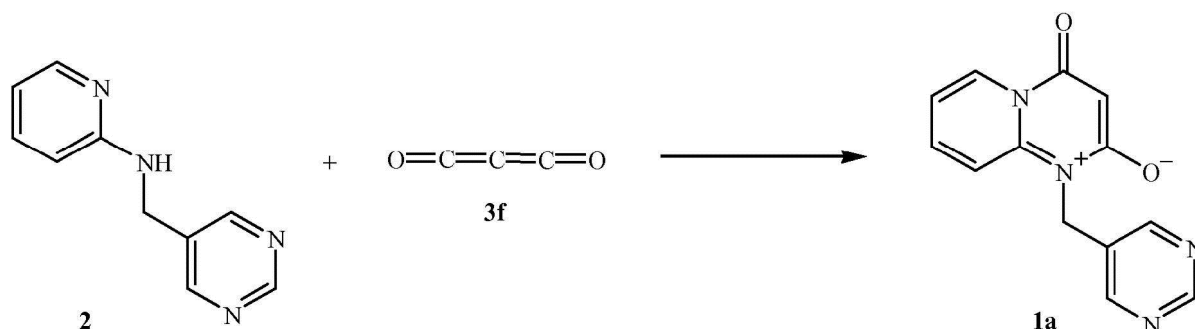
Esquema 4



Los compuestos de la Fórmula 1a se pueden preparar mediante la condensación del compuesto de la Fórmula 2 con el subóxido de carbono (3f) (véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 1972, 37(9), 1.422-1.425), como se muestra en el esquema 5. Las reacciones se realizan típicamente en un solvente inerte, tal como un éter, y pueden incluir la

5

Esquema 5



Como se muestra en los esquemas 1-5, el compuesto de la Fórmula 2 es un producto intermedio importante útil en la preparación de los compuestos de la Fórmula 1. El compuesto de la Fórmula 2 es una realización de la presente invención. Una realización adicional de la presente invención es la utilización del compuesto de la Fórmula 2 en la

10

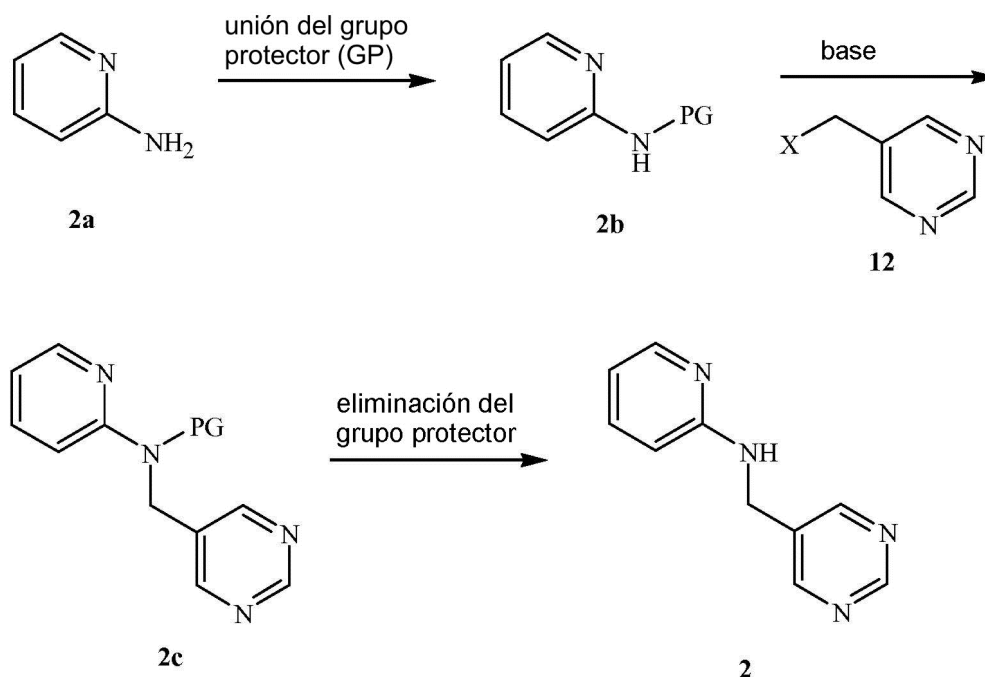
preparación de los compuestos de la Fórmula 1. Los expertos en la técnica reconocerán que el compuesto de la Fórmula 2 también se puede utilizar en forma de su sal de adición de ácido (por ejemplo, la sal clorhídrica o la sal de ácido acético) en los métodos de acoplamiento de los esquemas 1-5.

En el esquema 13 se muestra un método particularmente útil para la preparación del compuesto de la Fórmula 2. En el método del esquema 13, la 2-aminopiridina (2a) está protegida con grupos protectores adecuados tales como, pero no limitados a ellos, los grupos terc-butoxicarbonilo, acetilo o formilo, para formar el producto intermedio de la Fórmula 2b, en donde GP es un grupo protector. El compuesto de la Fórmula 2b se alquila luego con un compuesto de la Fórmula 12 (en donde X es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno) para dar un producto intermedio de la Fórmula 2c. El grupo protector se elimina para proporcionar el compuesto de la Fórmula 2. Las condiciones para la formación y eliminación de los grupos protectores en una función amina son conocidas en la bibliografía (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed.; Wiley; Nueva York, 1991).

15

20

Esquema 13



Un método alternativo para la preparación del compuesto de la Fórmula 2 es mediante la aminación reductora del compuesto de carbonilo apropiado. Este método se muestra en las etapas A y B del ejemplo de síntesis 1.

Otro método alternativo para la preparación del compuesto de la Fórmula 2 es mediante la reacción de una amina apropiada con el compuesto sustituido con un átomo de halógeno análogo al compuesto de la Fórmula 2a (es decir, la Fórmula 2a en donde el grupo amino está sustituido con un átomo de halógeno) en presencia de un catalizador de cobre o paladio.

Se conoce que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para preparar los compuestos de la Fórmula 1 pueden no ser compatibles con algunas funcionalidades presentes en los productos intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis servirá de ayuda para la obtención de los productos deseados. La utilización y la elección de los grupos protectores será evidente para los expertos en síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley; Nueva York, 1991). Los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado, como se representa en cualquiera de los esquemas individuales, para completar la síntesis de los compuestos de la Fórmula 1 puede ser necesario realizar etapas sintéticas adicionales de rutina, no descritas en detalle. Los expertos en la técnica reconocerán también que puede ser necesario realizar una combinación de las etapas representadas en los esquemas anteriores en un orden distinto al indicado en la secuencia particular mostrada para preparar los compuestos de la Fórmula 1.

Los expertos en la técnica reconocerán también que los compuestos de la Fórmula 1 y los productos intermedios descritos en la presente memoria pueden ser sometidos a diversas reacciones electrófilas, nucleófilas, de radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción, para añadir sustituyentes o modificar los sustituyentes existentes.

Sin más elaboración, se cree que los expertos en la técnica, utilizando la descripción precedente, pueden utilizar la presente invención en todo su alcance. Las etapas de los siguientes ejemplos de síntesis ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa puede que no se haya preparado necesariamente mediante un método preparatorio particular, cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos o etapas. La temperatura ambiente se define como 20-25°C. Los porcentajes se expresan en peso, excepto para las mezclas de solventes cromatográficos o cuando se indique otra cosa. Las partes y porcentajes para las mezclas de solventes cromatográficos se expresan en volumen, a menos que se indique otra cosa. Los espectros de RMN de ^1H se expresan en ppm de desplazamientos químicos con referencia al tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "dd" significa doblete de dobletes, "ddd" significa doblete de doblete de dobletes, "t" significa triplete, "m" significa multiplete, y "br s" significa singlete ancho. Los números de los compuestos se refieren a los compuestos de la Tabla de Índice A.

Ejemplo de síntesis 1

Preparación de la sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (compuesto 3, no reivindicado)

Etapas A: Preparación de N-(5-pirimidinilmetil)-2-piridinamina

- 5 Una solución de 2-aminopiridina (11,314 g, 120,3 mmol) y pirimidin-5-carboxaldehído (14,0 g, 129,6 mmol) en cloroformo (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los compuestos volátiles se eliminaron luego bajo presión reducida (1 hora a 75°C) para producir un producto sólido amarillo. El producto sólido en bruto se disolvió en cloroformo (300 ml), y la solución se agitó durante 15 minutos. Los compuestos volátiles se eliminaron luego bajo presión reducida (1 hora a 75°C) para producir un producto sólido amarillo. El producto sólido en bruto se
- 10 disolvió de nuevo en cloroformo (300 ml), se agitó la solución durante 15 minutos, y los compuestos volátiles se eliminaron bajo presión reducida (1 hora a 85°C) para producir un producto sólido amarillo. Este producto sólido se secó en una estufa de vacío durante la noche a 80°C, para producir 22,090 g (99,8%) del compuesto del título.
- RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,26-9,32 (m, 4H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (t, 1H).

Etapas B: Preparación de N-[(5-pirimidinil)metil]-2-piridinamina

- 15 Borohidruro de sodio en polvo al 98% (2,868 g, 75,5 mmol) se añadió a una solución de metanol (80 ml) y tetrahidrofurano (400 ml), y la mezcla se agitó enérgicamente durante 5 minutos. El producto de la etapa A (13,9 g, 75,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (400 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a la suspensión de borohidruro de sodio, a una velocidad constante de aproximadamente 33 ml/minuto. La apariencia de la mezcla de reacción cambió desde una suspensión de color amarillo tenue ligeramente turbio, a una solución de color rojo claro.
- 20 Se supervisó el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina, eluyendo con un solvente a base de 10% de metanol:40% de diclorometano:50% de tolueno. Tras la finalización de la reacción, se añadió gota a gota ácido acético (3 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió ácido acético (2 ml) y agua (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó brevemente, y luego se añadió acetato de etilo (500 ml). La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se eliminó el solvente bajo presión reducida a 50°C. El aceite en bruto resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), y la solución se eluyó por medio de un tapón de gel de sílice (100 g) con acetato de etilo (3 l). El eluyente se concentró hasta dar un aceite de color amarillo anaranjado que cristalizó lentamente para proporcionar 8,909 g (63,4%) del producto del título en forma de un producto sólido amarillo pálido.
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,12 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,99 (br s, NH), 4,61 (d, 2H).
- 30

Etapas C: Preparación de propanodioato de 1,3-dimetilo y 2-[3-(trifluorometil)fenilo] (no reivindicado)

- Se purgó dioxano (100 ml) con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron al dioxano fenantroleno (1,0 g) y yoduro de cobre (I) (1,0 g), se dejó en agitación la suspensión bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos, y luego se añadió carbonato de cesio (18,72 g, 57,45 mmol), malonato de dimetilo (5,46 g, 50,6 mmol) y
- 35 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (12,5 g, 46,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 1N, se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se añadió al filtrado un adyuvante de filtración de tierra de diatomeas Celite® (5 g), y la suspensión resultante se concentró bajo presión reducida a 50°C para dar un producto sólido que consistía en el producto en bruto adsorbido sobre Celite®. Este producto sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a 25% de acetato de etilo en hexanos, para producir 7,36 g (58,0%) del producto del título.
- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,59-7,65 (m, 3H), 7,49 (t, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76 (s, 6H).

Etapas D: Preparación de propanodioato de bis(2,4,6-triclorofenilo) y 2-[3-(trifluorometil)fenilo] (no reivindicado)

- 45 El producto de la etapa C se añadió a una solución de NaOH (25 g) en agua (75 ml), y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 8 minutos. La mezcla de reacción se añadió a 100 g de hielo, y a ello se añadió HCl acuoso 6N hasta que se alcanzó un pH 1. La solución se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Al sólido blanco resultante se añadió diclorometano (200 ml), y a continuación se añadió cloruro de oxalilo (5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se añadió 2,4,6-triclorofenol (10,528 g, 53,32 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió metanol, y en la solución precipitó lentamente un producto sólido. El producto sólido se recogió mediante filtración, para proporcionar 8,161 g (50,43%) del producto del título en forma de un producto sólido.
- 50 RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,37 (s, 4H), 5,38 (s, 1H).
- 55

Etapa E: Preparación de la sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido [1,2-a]pirimidinio (no reivindicado).

Al producto de la etapa D (8,16 g, 13,4 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió el producto de la etapa B (3,31 g, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 6 horas, tiempo durante el cual en la solución precipitó un producto sólido amarillo. La mezcla de reacción se concentró en presencia de Celite®, y el producto en bruto se adsorbió sobre Celite®, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100% de acetato de etilo a 25% de metanol en acetato de etilo, para producir 7,36 g (58,0%) del producto del título, un compuesto de esta invención.

Ejemplo de síntesis 2

Preparación de la sal interna de 3-(4'-ciano-5,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido [1,2-a]pirimidinio (compuesto 18)

Etapa A: Preparación de propanodioato de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) y 2-(3-yodo-5-metilfenilo) (no reivindicado)

Yoduro de cobre (332 mg, 1,74 mmol), carbonato de cesio (5,6 g, 17,4 mmol) y ácido picolínico (429 mg, 3,49 mmol) se añadieron a un matraz seco bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 3,5-diiodotolueno (3 g, 8,7 mmol) en dioxano (10 ml), y a continuación se añadió malonato de di-terc-butilo (1,3 ml, 8,7 mmol). La atmósfera del interior del matraz se extrajo a vacío y se sustituyó con gas nitrógeno; se repitió este procedimiento un total de tres veces. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se sometió a un enfriamiento rápido con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), y se extrajo dos veces con éter dietílico (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto del título en forma de un aceite de color naranja (0,62 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (dd, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,47 (m, 18H).

Etapa B: Preparación de propanodioato de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) y 2-(4'-ciano-5,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-ilo) (no reivindicado)

Una mezcla de propanodioato de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) y 2-(3-yodo-5-metilfenilo) (el producto de la etapa A, 320 mg, 0,74 mmol), ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico (178 mg, 1,11 mmol), carbonato de sodio (78 mg, 0,74 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (52 mg, 0,074 mmol), dioxano (5 ml) y agua (1 ml), se calentó a 80°C y se agitó durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos. La concentración del eluyente bajo presión reducida proporcionó un aceite de color marrón (430 mg) que contenía el producto en bruto, el cual se usó en la siguiente etapa sin una purificación adicional.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,70-7,10 (m, 6H), 4,436 (s, 1H), 2,402 (s, 3H), 2,289 (s, 3H), 1,469 (s, 18H).

Etapa C: Preparación de la sal interna de 3-(4'-ciano-5,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-2-hidroxi-4-oxo-1-(5-pirimidinilmetil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidinio (no reivindicado)

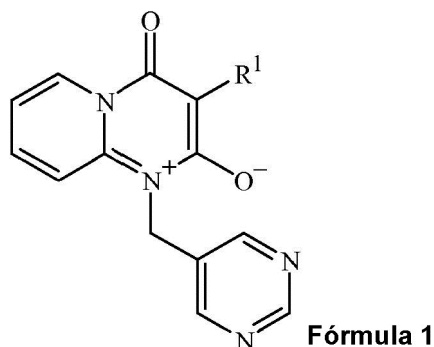
Una mezcla de N-[(5-pirimidinil)metil]-2-piridinamina (65 mg, 0,34 mmol) y propanodioato de 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) y 2-(4'-ciano-5,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-ilo) (el producto de la etapa B, 120 mg, 0,28 mmol) en p-cimeno (2 ml) y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (es decir, tetralina, 1 ml), se calentó a 178°C y se agitó durante 1,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con 20% de metanol en acetato de etilo, para proporcionar 40 mg (25%) del compuesto del título, un compuesto de esta invención, en forma de un producto sólido de color amarillo.

RMN de ¹H ((CD₃)₂CO) δ 9,5 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 2H), 8,35 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 2,06 (d, 6H).

En la Tabla de Índice A se muestran los compuestos representativos de la Fórmula 1 preparados mediante los métodos descritos en la presente memoria. Véase la Tabla de Índice B para los datos de RMN de ¹H. Para los datos espectrales de masas (AP⁺ (M+1)), el valor numérico indicado es el peso molecular del ion molecular parental (M) formado por adición de H⁺ (peso molecular 1) a la molécula para dar un pico M+1 que se observa mediante espectrometría de masas utilizando ionización química a presión atmosférica (AP⁺). No se indican los picos de los iones moleculares alternativos (por ejemplo, M+2 o M+4) que aparecen con los compuestos que contienen múltiples átomos de halógeno.

En las siguientes tablas de índice se utiliza la siguiente abreviatura: "cpto." significa compuesto.

TABLA DE ÍNDICE A



Cpto.	R¹	p.f. (°C)	AP⁺ (M+1)
1	fenilo	211-212	
2	4-fluorofenilo		349
3	3-(trifluorometil)fenilo	183-185	
4	2-metoxifenilo		361
5	3-metoxifenilo		361
6	2,4-difluorofenilo	*	
7	3-(trifluorometoxi)fenilo		415
8	3-bromofenilo	*	
9	2-fluorofenilo		349
10	2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo	*	
11	3-metilfenilo	*	
12	4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo		417
13	4-cloro-2-fluorofenilo		459
14	2-clorofenilo		365
15	3-cloro-5-(trifluorometil)fenilo		433
16	3,5-diclorofenilo		399
17	3,5-dicloro-4-fluorofenilo		417
18	4'-ciano-5,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-3-ilo		460
19	3-clorofenilo	*	

* Véase la Tabla de Índice B para los datos de RMN de ¹H.

TABLA DE ÍNDICE B

Cpto.	Datos de RMN de ¹ H ^a
6	(acetona-d ₆) δ 9,41 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,36 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 5,74 (s, 2H).
8	(acetona-d ₆) δ 9,47 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,36 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 5,76 (s, 2H).
10	(acetona-d ₆) δ 9,43 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 8,39 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,76 (s, 2H).
11	(dmso-d ₆) δ 9,33 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,27 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).
19	(dmso-d ₆) δ 9,34 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,29 (dt, 1H), 7,77-7,88 (m, 3H), 7,55 (dt, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,60 (s, 2H).

^a Los datos de RMN de ¹H están en ppm de desplazamientos químicos con referencia al tetrametilsilano. Solución de CDCl₃ a menos que se indique otra cosa; "acetona-d₆" es CD₃C(=O)CD₃, "dmso-d₆" es CD₃S(=O)CD₃. Los acoplamientos se designan mediante (s)-singlete, (d)-doblete, (t)-triplete, (m)-multiplete, (dd)-doblete de dobletes, (dt)-doblete de tripletes, (br s)-singlete ancho.

Los siguientes ensayos muestran la eficacia de control de los compuestos de la Fórmula 1 sobre unas plagas específicas. La "eficacia de control" representa la inhibición del desarrollo de las plagas de invertebrados (incluida la mortalidad) que provoca una alimentación significativamente reducida. Sin embargo, la protección de control de plagas proporcionada por los compuestos no se limita a estas especies. Los números de los compuestos se refieren a los compuestos de la Tabla de Índice A.

Ejemplos biológicos de la invención

Ensayo A

Para evaluar el control de la polilla de dorso de diamante (*Plutella xylostella*), la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de rábano de 12-14 días de edad en el interior. Esta planta se infestó previamente con aproximadamente 50 larvas recién nacidas que se dispensaron en la unidad de ensayo por medio de sémola de mazorca de maíz utilizando un inoculador de bazuka. Las larvas se trasladaron sobre la planta de ensayo después de ser dispersadas en la unidad de ensayo.

Los compuestos de ensayo se formularon usando una solución que contenía 10% de acetona, 90% de agua y 300 ppm del tensioactivo no iónico X-77® Spreader Lo-Foam Formula, que contenía alquilarilpolioxietileno, ácidos grasos libres, glicoles e isopropanol (Loveland Industries, Inc. Greeley, Colorado, EE.UU.). Los compuestos formulados se aplicaron en 1 ml de líquido a través de una boquilla atomizadora SUJ2 con un cuerpo especial 1/8 JJ (Spraying Systems Co., Wheaton, Illinois, EE.UU.) colocada 1,27 cm (0,5 inches) por encima de la parte superior de cada unidad de ensayo. Los compuestos de ensayo se pulverizaron a razón de 250, 50 y/o 10 ppm, y las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de la pulverización del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora y luego se le puso encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 25°C y 70% de humedad relativa. Luego se evaluó visualmente los daños por alimentación en las plantas en base al follaje consumido.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes proporcionaron muy buenos a excelentes niveles de eficacia de control (40% o menos de daños por alimentación y/o una mortalidad de 100%): 1, 3, 4, 7, 8, 13 y 15.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes proporcionaron muy buenos a excelentes niveles de eficacia de control (40% o menos de daños por alimentación y/o una mortalidad de 100%): 1, 3, 4, 5, 8 y 19.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes proporcionaron muy buenos a excelentes niveles de eficacia de control (40% o menos de daños por alimentación y/o una mortalidad de 100%): 7, 15, 16 y 17.

Ensayo B

Para evaluar el control del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de rábano de 12-15 días de edad en el interior. Esta planta se infestó previamente poniendo en una hoja de la planta de ensayo 30-40 pulgones sobre un trozo de hoja extirpada de una planta de cultivo (método de corte de hoja). Cuando el trozo de hoja se secó, se trasladaron los pulgones a la planta de ensayo. Después de la preinfestación, el suelo de la unidad de ensayo se cubrió con una capa de arena.

Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 250, 50 y/o 10 ppm, como se describe en el ensayo A. Las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de la pulverización del compuesto de ensayo formulado, cada unidad de ensayo se dejó secar durante 1 hora y luego se le puso encima una tapa negra reticulada. Las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Luego se evaluó visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes dieron como resultado una mortalidad de al menos 80%: 1 y 3.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes dieron como resultado una mortalidad de al menos 80%: 1, 3, 15, 16 y 19.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes dieron como resultado una mortalidad de al menos 80%: 15.

Ensayo C

Para evaluar el control del pulgón del melón o del algodón (*Aphis gossypii*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de algodón de 6-7 días de edad en el interior. Esta planta se infestó previamente con 30-40 insectos en un trozo de hoja de acuerdo con el método de corte de hoja descrito para el ensayo B, y el suelo de la unidad de ensayo se cubrió con una capa de arena.

Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 250 y/o 50 ppm, como se describió para el ensayo B. Las aplicaciones se repitieron tres veces. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se mantuvieron en una cámara de crecimiento y luego se evaluaron visualmente como se describió para la ensayo C.

5 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes dieron como resultado una mortalidad de al menos 80%: 1 y 3.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes dieron como resultado una mortalidad de al menos 80%: 3, 7 y 12.

Ensayo D

10 Para evaluar el control del saltahoja del maíz (*Peregrinus maidis*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de maíz de 3-4 días de edad (espiga) en el interior. Antes de la aplicación, se añadió arena blanca por encima del suelo. Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 250, 50, 10 y/o 2 ppm, y las aplicaciones se repitieron tres veces como se describió para el ensayo A. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 1 hora antes de ser infestadas posteriormente con aproximadamente 15-20 ninfas (de 18 a 21 días de edad) rociándolas sobre la arena con una criba oscilante. Encima de cada unidad de ensayo se puso una tapa negra reticulada, y las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 22-24°C y 50-70% de humedad relativa. Luego se evaluó visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 2, 3 y 10.

20 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18 y 19.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 2, 3, 5, 10, 11, 12, 15, 16, 17 y 19.

25 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 2 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 2, 3 y 15.

Ensayo E

30 Para evaluar el control del saltahoja de la patata (*Empoasca fabae*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de judía Soleil (con las hojas primarias brotadas) de 5-6 días de edad en el interior. Antes de la aplicación, se añadió arena blanca por encima del suelo y se eliminó una de las hojas primarias.

35 Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 250, 50, 10 y/o 2 ppm, y los ensayos se repitieron tres veces como se describió para el ensayo A. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 1 hora antes de ser infestadas posteriormente con 5 saltahoja de patata (adultos 18-21 días de edad). Encima de cada unidad de ensayo se puso una tapa negra reticulada, y las unidades de ensayo se mantuvieron durante 6 días en una cámara de crecimiento a 24°C y 70% de humedad relativa. Luego se evaluó visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1 y 3.

40 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 18 y 19.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 15 y 19.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 2 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 1, 7 y 15.

45 Ensayo F

Para evaluar el control del trips occidental de las flores (*Frankliniella occidentalis*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en un pequeño recipiente abierto con una planta de judía Soleil de 5-7 días de edad en el interior.

50 Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 250 ppm, y los ensayos se repitieron tres veces como se describió para el ensayo A. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 1 hora, y luego se añadieron a las unidades 22-27 trips adultos. Encima de cada unidad de ensayo se puso

una tapa negra reticulada, y las unidades de ensayo se mantuvieron durante 7 días a 25°C y 45-55% de humedad relativa.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 250 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (30% o menos de daños a la planta y/o una mortalidad de 100%): 1 y 4.

5 Ensayo G

Para evaluar el control del saltahojas verde del arroz (*Nephotettix virescens*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en una maceta de plástico que contenía una planta de arroz de 13 cm de altura, cubierta con una malla de alambre de acero (0,297 mm (50 mesh)) soportada mediante un armazón de alambre. Se añadió una pequeña cantidad de arena para formar un buen cierre hermético entre la parte inferior de la malla de alambre, la superficie del suelo y el borde superior de la maceta de plástico.

Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 50, 10 y/o 2 ppm, y los ensayos se repitieron tres veces de manera similar a la descrita para el ensayo A. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 2 horas antes de ser infestadas posteriormente con 10 saltahojas verdes (ninfas en el tercer estadio larvario, 7-9 días después de la eclosión). Después de 5 días, se evaluó visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 50 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 2, 3, 7, 10, 11 y 12.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 2, 3, 7, 10 y 11.

20 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 2 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 3 y 7.

Ensayo H

Para evaluar el control del saltahojas marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) a través de medios de contacto y/o sistémicos, la unidad de ensayo consistió en una maceta de plástico que contenía una planta de arroz de 13 cm de altura, cubierta con una malla de alambre de acero (0,297 mm (50 mesh)) soportada mediante un armazón de alambre. Se añadió una pequeña cantidad de arena para formar un buen cierre hermético entre la parte inferior de la malla de alambre, la superficie del suelo y el borde superior de la maceta de plástico.

Los compuestos de ensayo se formularon y se pulverizaron a razón de 10, 2 y/o 0,4 ppm, y los ensayos se repitieron tres veces de manera similar a la descrita para el ensayo A. Después de la pulverización, las unidades de ensayo se dejaron secar durante 2 horas, antes de ser infestadas posteriormente con 10 saltahojas pardos (ninfas en el tercer estadio larvario, 7-9 días después de la eclosión). Después de 5 días, se evaluó visualmente la mortalidad de insectos en cada unidad de ensayo.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 10 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12 y 15.

35 De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 2 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 2, 3, 7 y 10.

De los compuestos de la Fórmula 1 ensayados a 0,4 ppm, los siguientes proporcionaron unos niveles muy buenos a excelentes de eficacia de control (mortalidad de 80% o más): 7.

Los ensayos desde el I al O se llevaron a cabo para evaluar el efecto de la aplicación de los compuestos de la Fórmula 1 sobre el vigor de los cultivos de arroz realizados al aire libre ("i.a." se refiere a la cantidad de ingrediente activo aplicado).

Ensayo I

Unas plantas de arroz (variedad indica "MTU1010") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 5 m x 3 m de suelo de marga arcillosa en la región del delta del distrito de West Godavri, Andhra Pradesh, India, durante la temporada de lluvias, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 47 días, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas del compuesto 3 a razón de 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha, con un volumen de pulverización de 387 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Como parcelas de control se utilizaron unas parcelas de plantas de arroz sin pulverizar. Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahojas marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era alto, es decir, muy por encima del nivel considerado económicamente significativo.

Se evaluó visualmente en cada parcela el vigor del cultivo de las plantas de arroz, en base a la apariencia externa general (por ejemplo, la altura de planta), 20 días después de la aplicación en una escala de 0 a 200%, en donde se consideró que las plantas de las parcelas de control sin tratar representaban el 100%, y se promediaron los resultados de las tres repeticiones para cada tratamiento. Más de 100% significó que las plantas de una parcela tratada eran más vigorosas que las de la parcela de control sin tratar, mientras que menos de 100% significó que las plantas de la parcela tratada eran menos vigorosas. Las plantas de arroz tratadas con 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 mostraron un vigor del cultivo de 140, 143 y 143%, respectivamente, en comparación con 100% de las parcelas de control sin tratar.

Ensayo J

Unas plantas de arroz (variedad indica "MTU1010") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 5 m x 3 m de suelo de marga arcillosa en la región del delta del distrito de West Godavri, Andhra Pradesh, India, durante la temporada de lluvias, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 52 días, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas del compuesto 3 a razón de 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha, con un volumen de pulverización de 387 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Como parcelas de control se utilizaron unas parcelas de plantas de arroz sin pulverizar. Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era alto, es decir, muy por encima del nivel considerado económicamente significativo. Las aplicaciones foliares de las mezclas acuosas del compuesto 3 se repitieron 20 días después del primer tratamiento para las mismas tasas de aplicación, con un volumen de pulverización de 467 l/ha.

Se evaluó visualmente en cada parcela el vigor del cultivo de las plantas de arroz, 48 días después de la primera aplicación, en una escala de 0 a 200% como se describió para el ensayo I. Las plantas de arroz tratadas con 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 mostraron un vigor del cultivo de 148, 148 y 148%, respectivamente, en comparación con 100% de las parcelas de control sin tratar.

Ensayo K

Unas plantas de arroz (variedad indica "JAYA") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 6 m x 5 m de suelo de marga arcillosa bajo un toldo en el Estado de Gujarat, India, durante la temporada de calor antes de la llegada de los monzones, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. En consecuencia, después de 44 días de su trasplante todas las plantas de arroz de este ensayo se pulverizaron con una mezcla acuosa que contenía 30 g de i.a./ha de cipermetrina y 100 g de i.a./ha de picoxistrobina. Después de 53 días de su trasplante, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas del compuesto 3 a razón de 6,25, 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha, con un volumen de pulverización de 500 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Como parcelas de control se utilizaron unas parcelas de plantas de arroz sin pulverizar. Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era moderado, pero todavía estaba por encima del nivel considerado económicamente significativo.

Se evaluó visualmente en cada parcela el vigor del cultivo de las plantas de arroz, 32 días después de la aplicación, en una escala de 0 a 200% como se describió para el ensayo I. Las plantas de arroz tratadas con 6,25, 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 mostraron un vigor del cultivo de 115, 113, 122 y 115%, respectivamente, en comparación con 100% de las parcelas de control sin tratar.

A los 45 días después de la aplicación, se midió la altura y la longitud de la panícula de las plantas de arroz. La altura de la planta se determinó midiendo la longitud desde la punta de la hoja más larga, extendida verticalmente, a la superficie del suelo. La longitud de la panícula se midió de manera similar. La altura media de las plantas de arroz tratadas con 6,25, 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 fue 0,94, 0,92, 0,92 y 0,99 m, respectivamente, en comparación con 0,78 m para las plantas de control sin tratar. La longitud media de la panícula de las plantas de arroz tratadas con 6,25, 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 fue de 23,8, 23,7, 24,9 y 24,6 cm, respectivamente, en comparación con 22,4 cm para las plantas de control sin tratar. Todos los tratamientos aumentaron sustancialmente la altura de la planta, mientras que los tratamientos con el compuesto 3 a razón de 25 y 50 g de i.a./ha fueron los únicos que aumentaron significativamente la longitud de la panícula.

Ensayo L

Unas plantas de arroz (variedad indica "IR 64") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 6 m x 5 m de suelo de marga arcillosa en el distrito de Dhamtari, Estado de Chhattisgarh, India, a principios de la temporada de primavera, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 79 días, en la temporada de calor antes de la llegada de los monzones, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas que contenían 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide, 20 g de i.a./ha de clorantraniliprol, y 6,25, 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha del compuesto 3, con un volumen de pulverización de 500 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Las parcelas de las plantas de arroz de control se pulverizaron con una mezcla acuosa que contenía 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide y 20 g de i.a./ha de clorantraniliprol (es

decir, sin el compuesto 3). Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era alto, es decir, por encima del nivel considerado económicamente significativo.

- 5 Se evaluó visualmente en cada parcela el vigor del cultivo de las plantas de arroz, 21 días después de la aplicación, en una escala de 0 a 200% como se describió para el ensayo I. Para todas las tasas de aplicación, las plantas de arroz tratadas mostraron el mismo nivel de vigor del cultivo (es decir, 100%) que las plantas de control sin tratar. A pesar de que el nivel de la plaga era alto, en el momento de tratamiento las plantas ya habían alcanzado toda su altura y producido panículas, por lo que el tratamiento con el compuesto 3 se hizo demasiado tarde para aumentar perceptiblemente el vigor del cultivo, que se evaluó mediante la apariencia externa general (por ejemplo, la altura de la planta, el número de panículas). Sin embargo, los tratamientos beneficiaron sustancialmente el vigor del cultivo, que se midió por el rendimiento de la cosecha. Los rendimientos de la cosecha de los cultivos tratados con 6,25, 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 fueron 4.630, 4.830, 4.730 y 4.930 kg/ha, respectivamente, en comparación con 2.630 kg/ha de los cultivos de control sin tratar. Por lo tanto, incluso los últimos tratamientos aumentaron sustancialmente el rendimiento del cultivo al evitar los daños ocasionados por el saltahoja que, de otra manera, detendrían el proceso de llenado de granos dando lugar a unas panículas vacías.

Ensayo M

- 20 Unas plantas de arroz (variedad indica) se sembraron directamente en parcelas inundadas de ensayo de 6 m x 5 m de suelo de marga arcillosa en la provincia de An Giang de Vietnam, poco antes del monzón, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 42 días, al comienzo de la temporada de lluvias, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas que contenían 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide, 20 g de i.a./ha de clorantniliprol, y 6,25, 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha del compuesto 3, con un volumen de pulverización de 400 l/ha, utilizando un pulverizador motorizado. Las parcelas de las plantas de arroz de control se pulverizaron con una mezcla acuosa que contenía 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide y 20 g de i.a./ha de clorantniliprol (es decir, sin el compuesto 3). Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era muy bajo.

- 30 Se evaluó visualmente en cada parcela el vigor del cultivo de las plantas de arroz, 18 días después de la aplicación, en una escala de 0 a 200% como se describió para el ensayo I. Para todas las tasas de aplicación, las plantas de arroz tratadas mostraron el mismo nivel de vigor del cultivo (es decir, 100%) que las plantas de control sin tratar. Puesto que el nivel de la plaga era muy bajo y las condiciones de crecimiento eran las ideales, las aplicaciones del compuesto 3 no aumentaron perceptiblemente el vigor de la planta.

Ensayo N

- 35 Unas plantas de arroz (variedad indica "Swarna") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 4 m x 3 m de suelo de marga arcillosa en el distrito de Bargarh, Orissa, India, durante la temporada de lluvias, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 70 días, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas del compuesto 3 a razón de 12,5, 25 ó 50 g i.a./ha, con un volumen de pulverización de 400 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Las parcelas de las plantas de arroz sin pulverizar se utilizaron como control.
- 40 Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era alto, es decir, muy por encima del nivel considerado económicamente significativo. Las aplicaciones foliares de las mezclas acuosas del compuesto 3 se repitieron 14 días después del primer tratamiento para las mismas tasas de aplicación, con un volumen de pulverización de 400 l/ha.
- 45 Los rendimientos de la cosecha de los cultivos tratados con 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 fueron 3.190, 3.660 y 4.220 kg/ha, respectivamente, en comparación con 620 kg/ha de los cultivos de control sin tratar.

Ensayo O

- 50 Unas plantas de arroz (variedad indica "IR-64") se transplantaron en parcelas inundadas de ensayo de 5 m x 5 m de suelo de marga arcillosa en el distrito de Bargarh, Orissa, India, al final de la temporada de invierno, y se cultivaron utilizando prácticas agronómicas locales. Después de 79 días, al follaje de las plantas de arroz se aplicaron unas mezclas acuosas que contenían 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide, 20 g de i.a./ha de clorantniliprol, y 6,25, 12,5, 25 ó 50 g de i.a./ha del compuesto 3, con un volumen de pulverización de 500 l/ha, utilizando un pulverizador de mochila. Las parcelas de las plantas de arroz de control se pulverizaron con una mezcla acuosa que contenía 30 g de i.a./ha de indoxacarb en forma de STEWARD® Insecticide y 20 g de i.a./ha de clorantniliprol (es decir, sin el compuesto 3). Cada tratamiento y su control se repitieron tres veces, y las parcelas se dispusieron en un diseño de bloques completos al azar. En el momento de la aplicación del compuesto 3, el nivel de la plaga del saltahoja marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*) era alto, es decir, muy por encima del nivel considerado económicamente significativo.

Los rendimientos de la cosecha de los cultivos tratados con 12,5, 25 y 50 g de i.a./ha del compuesto 3 fueron 2.470, 3.430, 3.470 y 4.600 kg/ha, respectivamente, en comparación con 1.370 kg/ha de los cultivos de control sin tratar.

Ensayo P

5 En este ensayo se midió el efecto de un compuesto de la Fórmula 1 sobre el vigor de las plantas de maíz cultivadas en un invernadero en ausencia de la presión de una plaga.

10 Se plantaron unas semillas de maíz individuales (maíz de cultivo extensivo orgánico Prairie Hybrid 2431), a una profundidad de 2,0 a 2,5 cm, en macetas de plástico de 10 cm x 10 cm x 8 cm que contenían medios para macetas a base de turba de musgo esfagnáceo Redi-Earth (Sun Gro Horticulture Canada Ltd., Vancouver, British Columbia) o una mezcla 50/50 de suelo Matapeake y arena. Las macetas sembradas se regaron inicialmente a una profundidad de 5 cm y se pusieron en una cámara de crecimiento que se mantuvo a 25°C con un fotoperiodo de 16 horas de luz/8 horas de oscuridad. Cuando se secó la superficie del suelo, se regaron las macetas.

15 Después de 8 días del riego inicial, las plantas de las macetas se trataron aplicando, en forma de remojo superficial, 40 ml de una mezcla acuosa de tratamiento que contenía 0,2 ó 2,5 mg del compuesto 3. Para las macetas de las plantas sin tratar de control, se aplicó similarmente 40 ml de agua del grifo. Los tratamientos y sus controles sin tratar se repitieron 10 veces.

20 Las plantas tratadas y sin tratar se dispusieron luego, en un diseño de bloques completos al azar, en un invernadero que se mantuvo a 25,6-27,8°C durante el día y 23,0-25,0°C por la noche. Se añadió iluminación suplementaria cuando los niveles de luz en el exterior disminuyeron por debajo de 200 W·m⁻² durante el periodo de crecimiento de 16 horas, pero la iluminación suplementaria no se activó cuando la energía luminosa en el exterior ya había acumulado más de 5.000 Wh·m⁻² durante el periodo de crecimiento. El sombreado del invernadero se cerró cuando los niveles de luz en el exterior subieron por encima de 600 W·m⁻² durante más de 20 minutos.

25 No se hicieron modificaciones de la humedad relativa. El riego con agua del grifo se proporcionó dos veces al día, según fue necesario para mantener la humedad del suelo. Cada dos o tres días, las plantas se fertilizaron con un agua de riego que contenía 100 ppm de un fertilizante soluble N-P-K, 20-20-20, de uso general procedente de Peters® (The Scotts Company, Marysville, Ohio, EE.UU.). Los niveles de nutrientes aplicados fueron considerados inferiores a los ideales para el crecimiento óptimo de las plantas de maíz.

30 Se determinó la altura de las plantas a 0, 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento, mediante la medición de la longitud desde la punta de la hoja más larga, extendida verticalmente, a la superficie del suelo. En las Tablas de ensayo 1 y 2 se enumeran las alturas promedio a lo largo de 10 repeticiones para las plantas cultivadas en suelo Redi-Earth y suelo Matapeake/arena, respectivamente.

TABLA DE ENSAYO 1

Efecto de los tratamientos con el compuesto 3 sobre la altura de las plantas de maíz producidas en suelo Redi-Earth					
Tasa de aplicación (mg de i.a./maceta)	Altura (cm) a 0, 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento				
	0 días	7 días	14 días	21 días	28 días
0	21	52	84	109	133
0,2	22	53	85	111	131
2,5	21	53	85	111	137

TABLA DE ENSAYO 2

Efecto de los tratamientos con el compuesto 3 sobre la altura de las plantas de maíz producidas en suelo Matapeake/arena					
Tasa de aplicación (mg de i.a./maceta)	Altura (cm) a 0, 7, 14, 21 y 28 días después del tratamiento				
	0 días	7 días	14 días	21 días	28 días
0	22	49	66	78	89
0,2	22	49	66	76	87
2,5	22	46	65	78	88

35 Los resultados de las Tablas de ensayo 1 y 2 muestran que, a causa de las aplicaciones del compuesto 3, fue perceptible un pequeño efecto de mejora en el crecimiento en las plantas de maíz cultivadas en un ambiente exento de plagas, bajo unas condiciones de crecimiento que eran cercanas a las ideales excepto por haberse limitado los nutrientes.

REIVINDICACIONES

- 1.- El compuesto N-[(5-pirimidinil)metil]-2-piridinamina.
- 2.- El compuesto N-(5-pirimidinilmetilen)-2-piridinamina.