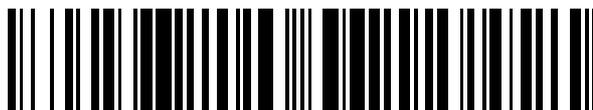


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 936**

51 Int. Cl.:

C07D 213/57 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2007 E 07765125 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2049488**

54 Título: **Derivados de N'-ciano-N-haloalquil-imidamida**

30 Prioridad:

20.07.2006 DE 102006033572

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

09.03.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**JESCHKE, PETER;
VELTEN, ROBERT;
FISCHER, RÜDIGER;
HENSE, ACHIM;
BECK, MICHAEL, EDMUND;
MALSAM, OLGA;
RECKMANN, UDO;
NAUEN, RALF;
GÖRGENS, ULRICH;
PITTA, LEONARDO;
SANWALD, ERICH y
ARNOLD, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 562 936 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

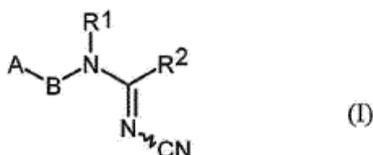
Derivados de *N'*-ciano-*N*-haloalquil-imidamida

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de *N'*-ciano-*N*-haloalquil-imidamida sustituidos, a procedimientos para su preparación y a su uso para el combate no terapéutico de parásitos animales, sobre todo de artrópodos, especialmente de insectos.

Ya se conocen determinados derivados de *N'*-ciano-*N*-alquil-imidamida como agentes para combatir parásitos (véase el documento WO 03/095418 A1). Además están descritos determinados derivados de *N'*-ciano-*N*-monohalometil-imidamida como agentes para combatir parásitos (véase el documento WO 91/04965 A1, T. Yamada, H. Takahashi, R. Hatano, In: Yamamoto I., Casida J. E. (Eds.), *Neonicotinoid Insecticides and Nicotinic Acetylcholine Receptor*, Nueva York, páginas 149-175; P. Jeschke *ChemBioChem* 5, 570-589, 2004).

Los agentes fitosanitarios modernos deben satisfacer muchos requerimientos, por ejemplo en relación a nivel, duración y amplitud de su efecto y uso posible. Esto juega un papel en la cuestión de la toxicidad, capacidad de combinación con otros principios activos o coadyuvantes de formulación así como en la cuestión del gasto que se debe dedicar para la síntesis de un principio activo. Además pueden desarrollarse resistencias. Por estos motivos no se puede considerar cerrada la búsqueda de nuevos agentes fitosanitarios y se mantiene la necesidad de nuevos compuestos con propiedades mejoradas frente a los compuestos conocidos en lo que respecta a algunos aspectos.

Se han encontrado ahora nuevos compuestos de fórmula (I),

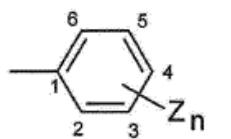


en la que

A representa 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, representa 1*H*-pirazol-4-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 1 con metilo o etilo, y en la posición 3 con cloro, representa 1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, representa isoxazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 3 con metilo, etilo, cloro o bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, o en la que

A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo o 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, o en la que

A representa un resto



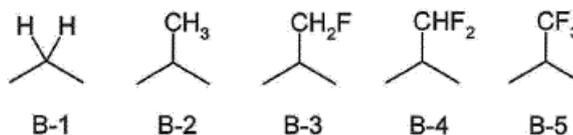
en el que
n representa 2 o 3 y

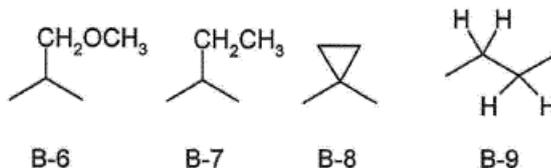
Z representa flúor o cloro,

R¹ representa 2,2-difluoroetilo,

R² representa metilo o etilo y

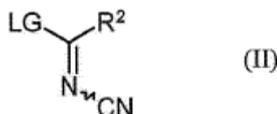
B representa un resto de la serie (B-1) a (B-9)





Así mismo, se descubrió que los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) se obtienen cuando

a) de acuerdo con el método de preparación 1 se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



5 en la que

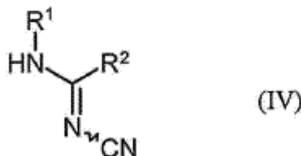
R^2 tiene el significado citado anteriormente y LG representa un grupo saliente adecuado (*leaving group*), por ejemplo alcoxilo C_{1-2} ,

en una primera etapa de reacción con compuestos de fórmula (III)



10 en la que

R^1 tiene el significado citado anteriormente, dado el caso en presencia de un diluyente adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico para dar compuestos de fórmula (IV),



15 en la que

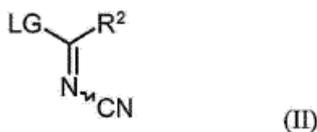
R^1 y R^2 tienen el significado citado anteriormente, y estos entonces en una segunda etapa de reacción se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (V)



20 en la que

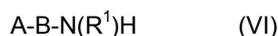
A y B tienen el significado citado anteriormente, E representa un grupo saliente adecuado (*leaving group*) LG tal como por ejemplo halógeno en particular bromo, cloro, yodo), O-sulfonilalquilo u O-sulfonilarilo (en particular O-mesilo, O-tosilo), dado el caso en presencia de un diluyente adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico, o

b) de acuerdo con el método de preparación 2 se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



25

en la que R^2 y LG tienen los significados mencionados anteriormente con compuestos de fórmula (VI)

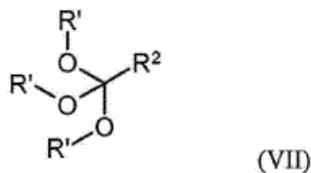


30

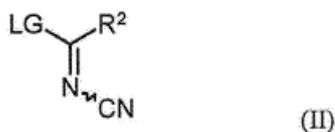
en la que A, B y R^1 tienen el significado citado anteriormente,

dado el caso en presencia de un diluyente adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico,
o

c) de acuerdo con el método de preparación 3 se hacen reaccionar ortoésteres de fórmula (VII)



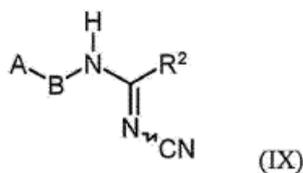
5 en la que
R² tiene el significado citado anteriormente y
R' representa metilo o etilo en una primera etapa de reacción con cianamida dado el caso en presencia de
diluyentes *in-situ* para dar compuestos de fórmula (II)



10 en la que
R² y LG tienen los significados mencionados anteriormente,
y estos entonces en una segunda etapa de reacción se hacen reaccionar con compuestos de fórmula
(VIII)



15 en la que
A, y B tienen los significados mencionados anteriormente, dado el caso en presencia de un diluyente
adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico para dar compuestos de fórmula (IX),



20 en la que
A, B, R² tienen los significados mencionados anteriormente,
y estos entonces se hacen reaccionar en una tercera etapa de reacción con compuestos de fórmula (X)



25 en la que
R¹ y E tienen los significados mencionados anteriormente, dado el caso en presencia de un diluyente
adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico.

Finalmente se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula (I) poseen propiedades biológicas fuertemente
remarcadas y sobre todo son adecuados para combatir parásitos animales especialmente insectos, arácnidos y
nematodos, que se dan en la agricultura, en los bosques, en protección de provisiones y materiales así como en el
sector de la higiene.

30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar dado el caso en función del tipo de sustituyentes como isómeros
geométricos y/u ópticamente activos o mezclas isoméricas correspondientes en distinta composición. La invención
se refiere tanto a los isómeros puros como también a las mezclas isoméricas.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden presentar dado el caso en distintas formas polimórficas o como mezcla de
distintas formas polimórficas. Tanto los polimorfos puros como también las mezclas polimórficas son objeto de la
invención y se pueden usar de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se definen en general mediante la fórmula (I).

Se aclaran a continuación sustituyentes o intervalos preferidos de los restos indicados en las fórmulas citadas
anteriormente y en lo sucesivo.

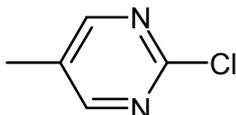
A representa preferentemente un resto de la serie 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-bromo-isoxazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo y 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo.

R¹ representa preferentemente 2,2-difluoroetilo.

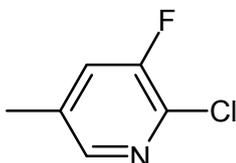
5 R² representa preferentemente metilo.

B representa preferentemente metileno (-CH₂-).

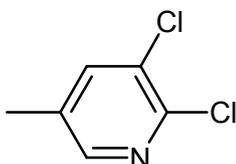
En un grupo destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,



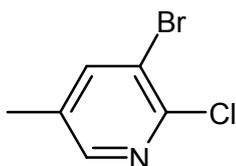
10 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,



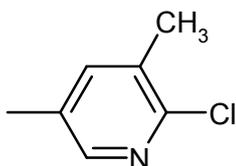
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo



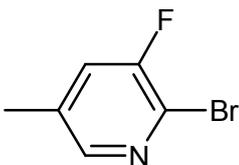
15 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo



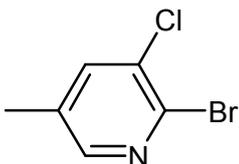
20 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo



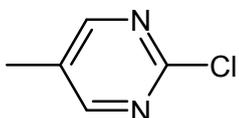
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



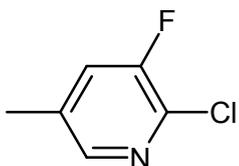
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo



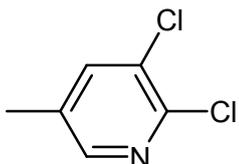
- 5 En un grupo destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa etileno y A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,



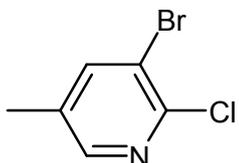
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa etileno y A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,



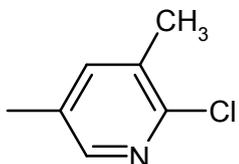
- 10 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo



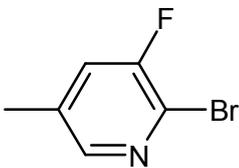
- 15 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo



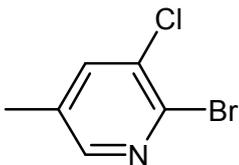
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo



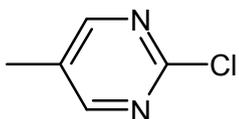
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



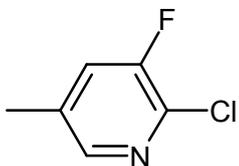
5 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo



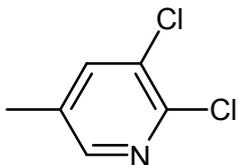
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 2-cloro-pirimidin-5-ilo,



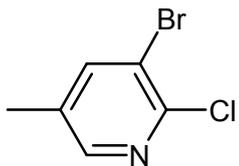
10 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo,



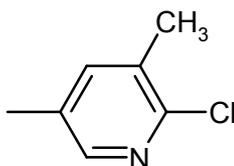
En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ilo



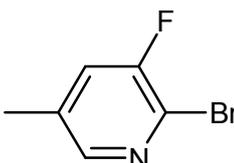
15 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo



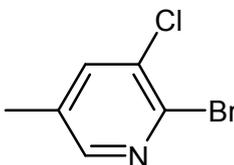
20 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo



En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo



5 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R² representa metilo, B representa metileno y A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo



En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R¹ representa 2,2-difluoroetilo, R² representa metilo y B representa metileno.

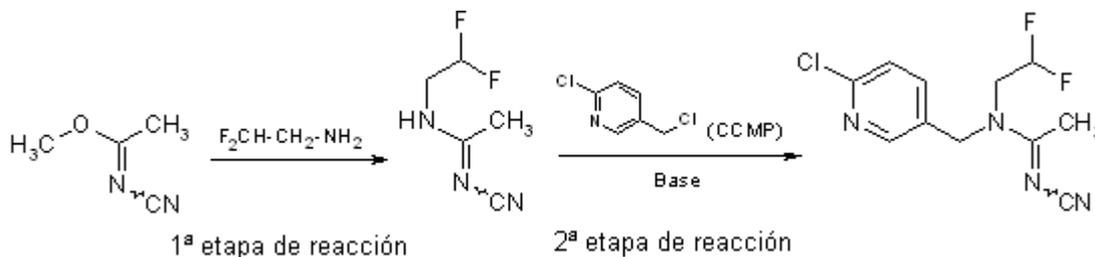
10 En un grupo adicional destacado de compuestos de fórmula (I) R¹ representa 2,2-difluoroetilo, R² representa etilo y B representa metileno.

Las definiciones o aclaraciones de restos indicadas en general o en intervalos preferidos citadas anteriormente son válidas para los productos finales y para los productos de partida y productos intermedios correspondientes. Estas definiciones de restos se pueden combinar discrecionalmente entre ellas por tanto también entre los respectivos intervalos preferidos.

De acuerdo con la invención se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que esté presente una combinación de los significados indicados previamente como preferidos.

Si se usa en el procedimiento 1 de acuerdo con la invención para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula general (I) en la primera etapa de reacción como compuestos de fórmula (II), por ejemplo, éster metílico del ácido *N*-ciano-etanoimídico y como compuestos de fórmula (III), por ejemplo, 2,2-difluoroetanamina y se dejan reaccionar los compuestos de fórmula general (IV) formados de esta forma, por ejemplo la *N'*-ciano-*N*-(2,2-difluoroetil)etanimidamida, con compuestos de fórmula general (V), por ejemplo, la 6-cloro-3-clorometil-piridina (CCMP), se puede reproducir el procedimiento de preparación 1 con el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema I



Los compuestos necesarios como sustancias de partida en la primera etapa de reacción del procedimiento 1 de acuerdo con la invención se definen con la fórmula (II) general.

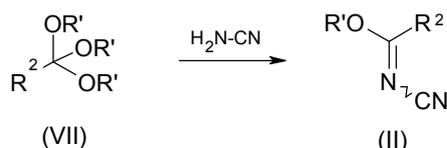
En esta fórmula (II) R² representa preferiblemente aquellos restos que ya se citaron en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I) como sustituyentes preferidos.

30 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos (véase, por ejemplo, R²=Me y Et, LG=OMe: B. Arnold, M. Regitz

Tetrahedron Lett. (1980), 21, 909-912; A. A. Perez y col. *Synthesis* (1983), 5, 402-404; R²=Me, LG=OEt: W. Lwowski, *Synthesis* 1971, 5, 263, documento DE 3 411 203 C1 (1985); R²=Et, LG=OEt: documento US 4 734 413 A (1988); R²=n-Pr, LG=OMe: documento WO 93/00341 A1 (1993); R²=iso-Pr, LG=OMe: documento WO 19990617 (1999); R²=ciclo-Pr, LG=OMe: documento US 4670559 (1988) o se pueden preparar según procedimientos conocidos.

5 Se hacen reaccionar, por ejemplo, ortoésteres (véase H. Schäfer, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.* 1976, 318, 347-349) de fórmula (VII), como se describe en el procedimiento de preparación 3 siguiente, según procedimientos conocidos de la bibliografía con cianamida dando compuestos de fórmula (II) (LG = OR'; esquema de reacción II; véase también el procedimiento de preparación 3 citado más adelante)

10 Esquema II



Los compuestos que se van a usar además como sustancias de partida para llevar a cabo la primera etapa de reacción en el procedimiento 1 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (III).

15 En la fórmula (III) R¹ tiene el significado que ya se citó en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula (I).

Los compuestos amino de fórmula (III) se pueden adquirir comercialmente o se pueden obtener de forma conocida, por ejemplo, según la reacción de Leuckart-Wallach (compuestos de fórmula general (III) en la que R¹ representa alquilo, aminas primarias: véase, por ejemplo, Houbel-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, tomo XI/1, 4ª edición 1957, editorial G. Thieme, Stuttgart, S. 648; M. L. Moore en "The Leuckart Reaction" en: *Organic Reactions*, tomo 5, 2ª edición 1952, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. Londres). Se conocen la 2,2-difluoroetilamina usada en la primera etapa de reacción (véase el documento US 4030994 (1977) y el clorhidrato correspondiente (A. Donetti y col., *J. Med. Chem.* 1989, 32, 957-961).

20

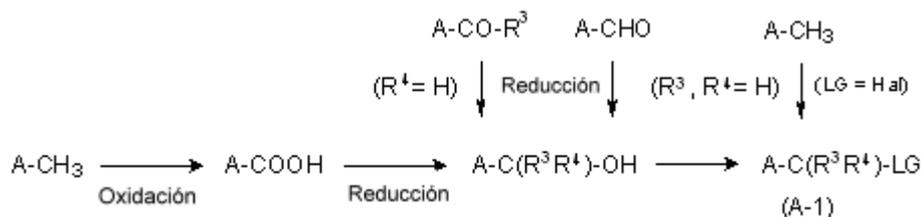
Los compuestos necesarios como sustancias de partida en la segunda etapa de reacción del procedimiento 1 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (V).

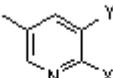
25 En esta fórmula (V) A y B representan preferiblemente aquellos restos que ya se citan como sustituyentes preferidos en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula (I).

E representa un grupo saliente adecuado, como se describió anteriormente.

Se reproducen en el esquema de reacción III formas generales para la preparación de los compuestos de partida (A-1), en los que B representa un grupo -C(R³R⁴)- y E significa un grupo saliente LG (= *leaving group*) adecuado.

30 Esquema III



A = arilo, heterilo, por ejemplo 

B = -C(R³R⁴)-

E = LG adecuado

LG = Hal, por ejemplo cloro, bromo, yodo; O-tosilo, O-mesilo

Los compuestos (A-1, R³, R⁴ = hidrógeno) son parcialmente conocidos o se pueden obtener según procedimientos conocidos (por ejemplo, 2-cloro-5-clorometil-1,3-tiazol: documentos DE 3 631 538 (1988), EP 446 913 (1991), EP 780 384 (1997), EP 775 700 (1997), EP 794 180 (1997), WO 9 710 226 (1997); 6-cloro-3-clorometil-piridina:

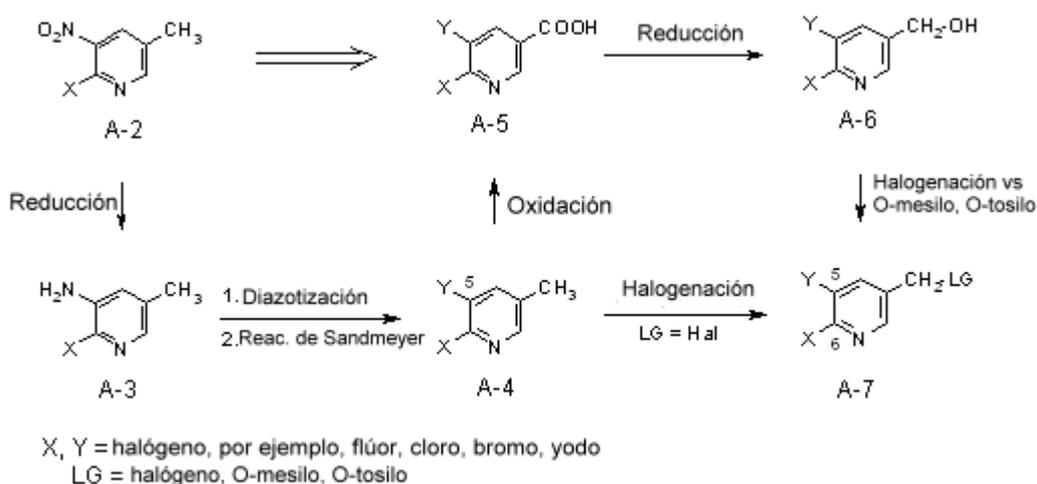
documentos DE 3 630 046 A1 (1988), EP 373 464 A2 (1990), EP 373 464 A2 (1990), EP 393 453 A2 (1990), EP 569 947 A1 (1993); 6-cloro-3-bromometil-piridina: I. Cabanal-Duvillard y col., *Heterocycl. Commun.* 5, 257-262 (1999); 6-bromo-3-clorometil-piridina, 6-bromo-3-hidroximetil-piridina: patente de Estados Unidos 5 420 270 A (1995); 6-fluoro-3-clorometil-piridina: J. A. Pestí y col., *J. Org. Chem.* 65, 7718-7722 (2000); 2-metil-3-clorometil-piridina: documento EP 302 389 A2 (1989); 2-trifluorometil-3-clorometil-piridina: documento WO 2004082616 A2 (2004); 3-cloro-6-clorometil-piridazina: documento EP 284 174 A1 (1988); cloruro de 2-cloro-5-pirazinilmetilo: *J. Heterocycl. Chem.* 23, 149-151 (1986) bromuro de 2-cloro-5-pirazinilmetilo: documento JP 05 239 034 A2 (1993).

Se pueden transformar compuestos aromáticos o heterociclos sustituidos con metilo de fórmula A-CH₃, por ejemplo, mediante oxidación en ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos correspondientes (A-COOH, por ejemplo ácido 5-fluoro-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff, G. O. Rankin, *J. Chem. Eng. Data* (1972), 17, 515-516; ácido 5-cloro-6-bromo-nicotínico y ácido 5,6-dibromo-nicotínico: F. L. Setliff y col., *J. Chem. Eng. Data* (1981), 26, 332-333; ácido 5-yodo-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff y col., *J. Chem. Eng. Data* (1978), 23, 96-97, ácido 5-fluoro-6-yodo-nicotínico y ácido 5-bromo-6-yodo-nicotínico: F. L. Setliff y col., *J. Chem. Eng. Data* (1973), 18, 449-450, ácido 5-cloro-6-yodo-nicotínico: F. L. Setliff, J. E. Lane *J. Chem. Eng. Data* (1976), 21, 246-247) o ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo, éster metílico del ácido 5-metil-6-fluoro-nicotínico: documento WO 9833772 A1, 1998; éster metílico del ácido 5-metil-6-bromo-nicotínico: documento WO 9730032 A1, 1997). Además la síntesis de compuestos aromáticos o heterocíclicos sustituidos con formilo (A-CHO, por ejemplo, 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina: documento DE 4429465 A1, 1996) se prescribe a partir de componentes de partida no cíclicos; esta se puede realizar, por ejemplo, mediante cicloadición 1,3-dipolar (por ejemplo: 5-clorometil-3-bromo-isoxazol: P. Pevarello, M. Varasi *Synth. Commun.* (1992), 22, 1939-1948).

Los ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos (A-COOH) o compuestos de alquilcarbonilo (A-CO-R³; R³ = alquilo) se pueden transformar luego según procedimientos conocidos de la bibliografía en los compuestos de hidroxialquilo aromáticos o heterocíclicos correspondientes (A-C(R³R⁴)-OH; R³ = H, alquilo; R⁴ = H), que se hacen reaccionar a continuación según procedimientos conocidos de la bibliografía dando compuestos de hidroximetilo aromáticos o heterocíclicos (A-C(R³R⁴)-LG, LG = O-tosilo, O-mesilo) o bien compuestos de halometilo aromáticos o heterocíclicos (A-C(R³R⁴)-LG, LG = Hal). Estos últimos se pueden obtener a partir de los compuestos aromáticos o heterocíclicos sustituidos con metilo correspondientes de fórmula A-CH₃ con uso de agentes de halogenación adecuados y conocidos de la bibliografía. Como ejemplos para esta formas de proceder son de citar las síntesis de heterociclos sustituidos con halometilo: 5-clorometil-2-metil-pirimidina (U. Eiermann y col., *Chem. Ber.* (1990), 123, 1885-9); 3-clometil-5-bromo-6-cloro-piridina, 3-bromo-5-yodo-6-cloro-piridina (S. Kagabu y col., *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413).

Se pueden obtener igualmente compuestos de partida (A-7) en los que A representa un resto de pirid-3-ilo 5,6-disustituido según procedimientos conocidos de la bibliografía. Por ejemplo, son compuestos de partida adecuados y conocidos de la bibliografía las 5-nitro-β-picolinas sustituidas con halógeno en la posición 6, (A-2) que se pueden modificar en correspondencia con prescripciones de la bibliografía conocidas, como se muestra en el esquema de reacción IV.

Esquema IV



Por ejemplo, la reducción del grupo nitro en las 5-nitro-β-picolinas (A-2) sustituidas en la posición 6 con halógeno conduce a 5-amino-β-picolinas sustituidas en la posición 6 con halógeno (A-3, por ejemplo, 5-amino-6-cloro-β-picolina y 5-amino-6-bromo-β-picolina: Setliff, F. L. *Org. Preparations and Preparations Int.* (1971), 3, 217-222; Kagabu, S. y col. *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413). Mediante diazotación subsiguiente así como reacción de Sandmeyer (C. F. H. Allen, J. R. Thirtle, *Org. Synth.*, Coll. volumen III, 1955, página 136) es posible la incorporación de sustituyentes halógeno en la posición 5 (A-4, por ejemplo 5-fluoro-6-cloro-β-picolina y 5-fluoro-6-bromo-β-picolina:

Setliff, F. L. *Org. Preparations and Preparations Int.* (1971), 3, 217-222; 5-yodo-6-cloro- β -picolina: Kagabu, S. y col. *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413; 5,6-dicloro-picolina: Setliff, F. L.; Lane, J. E. *J. Chem. Engineering Data* (1976), 21, 246-247). La oxidación del grupo metilo en las β -picolinas disustituidas en posiciones 5,6 (A-4) conduce luego a los ácidos nicotínicos disustituidos en posiciones 5,6 correspondientes (A-5, por ejemplo ácido 5-fluoro-6-cloro-nicotínico y ácido 5-fluoro-6-bromo-nicotínico: Setliff F. L., Rankin G. O. *J. Chem. Engineering Data* (1972), 17, 515-516; ácido 5-bromo-6-fluoro-nicotínico, ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y ácido 5-bromo-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff *J. Chem. Engineering Data* (1970), 15, 590-591; ácido 5-cloro-6-bromo-nicotínico y ácido 5-yodo-6-bromo-nicotínico: Setliff, F. L., Greene, J. S. *J. Chem. Engineering Data* (1978), 23, 96-97; se conoce también el ácido 5-cloro-6-trifluorometil-nicotínico: F. Cottet y col., *Synthesis* (2004), 10, 1619-1624), que se pueden transformar en presencia de agentes de reducción en las piridinas hidoximetiladas (A-6) correspondientes (por ejemplo, 5-bromo-6-cloro-3-hidroximetil-piridina: Kagabu, S. y col., *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413).

Mediante uso de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico (A-5, X=Cl, Y=NO₂; Boyer, J. H.; Schoen, W., *J. Am. Chem. Soc.* (1956), 78, 423-425) se puede formar por reducción la 6-cloro-3-hidroximetil-5-nitro-piridina (A-6, X=Cl, Y=NO₂; Kagabu, S. y col., *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009), que se reduce a continuación a la 6-cloro-3-hidroximetil-5-amino-piridina (A-6, X=Cl, Y=NH₂; Kagabu, S. y col., *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009) y se transforma mediante diazotación y reacción con hidroxilamina en la 6-cloro-3-hidroximetil-5-azido-piridina (A-6, X=Cl, Y=N₃; Kagabu, S. y col., *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009). A continuación la halogenación con cloruro de tionilo da la 6-cloro-3-clorometil-5-azido-piridina (A-7, X=Cl, Y=N₃, LG=Cl; Kagabu, S. y col., *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009).

De forma alternativa la halogenación del grupo metilo en la posición 3 de (A-4) conduce a los compuestos (A-7), en los que LG representa halógeno (por ejemplo: 3-bromometil-6-cloro-5-fluoro-piridina, 3-bromometil-6-cloro-5-yodo-piridina: Kagabu, S. y col. *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413). Con el uso de 5-nitro- β -picolinas (A-4; Y=NO₂) sustituidas con halógeno en la posición 6 se puede realizar a este respecto en primer lugar la halogenación del grupo metilo en la posición 3 (por ejemplo, 3-bromometil-6-cloro-5-nitro-piridina: Kagabu, S. y col., *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413). El grupo nitro se puede reducir también dado el caso primero en un momento posterior en la secuencia de reacción.

Igualmente se conoce de la bibliografía la incorporación de sustituyentes en la posición 5 (por ejemplo, Y=N₃) en compuestos (A-7), en los que LG representa *N*-morfolino. Este resto se puede reemplazar a continuación de forma muy sencilla por halógeno (LG=Hal) (véase S. Kagabu y col., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 5003-5009; condiciones de reacción: éster etílico de ácido clorofórmico, tetrahidrofurano, 60 °C).

En general se consigue reemplazar átomos de halógeno en la proximidad al nitrógeno de la piridina por otros átomos de halógeno o grupos halogenados, por ejemplo, trifluorometilo (transhalogenación, por ejemplo: cloro por bromo o yodo; bromo por yodo o flúor; yodo por flúor o trifluorometilo). Por tanto existe una ruta de síntesis alternativa adicional intercambiando el átomo de halógeno (por ejemplo, X=Cl) en la posición 6 del resto de pirid-5-ilo (por ejemplo, en A-5 con X, Y=Cl; ácido 5,6-dicloro-nicotínico: Setliff, F. L.; Lane, J. E. *J. Chem. Engineering Data* (1976), 21, 246-247) por otro átomo de halógeno, por ejemplo reemplazar yodo o flúor (por ejemplo: A-5 con X=I; ácido 5-bromo-6-yodo-nicotínico y A-5 con X=F; ácido 5-bromo-6-fluoro-nicotínico: Setliff, F. L.; Price, D. W. *J. Chem. Engineering Data* (1973), 18, 449-450). Sin embargo esta transhalogenación se puede realizar también dado el caso primero en compuestos adecuados de fórmula (I).

En general es ventajoso que el procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención se lleve a cabo dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de coadyuvantes de reacción básicos.

Se usan de forma ventajosa diluyentes en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanece durante todo el procedimiento fácilmente agitable. Como diluyentes para la realización del procedimiento 1 de acuerdo con la invención se tienen en cuenta todos los disolventes orgánicos inertes.

Como ejemplos son de citar: hidrocarburos halogenados, especialmente clorohidrocarburos, como tetraetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisobutiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéteres del óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina y tetrametilendiamina; nitrohidrocarburos como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, *o*-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, *m*-clorobenzonitrilo así como compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisobutilsulfóxido; sulfonas como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metil-etil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos industriales; por ejemplo, las denominadas bencinas minerales con componentes con puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de punto de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno,

5 bromobenceno, nitrobenzeno, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno; amidas como triamida de ácido hexametilfosfórico, formamida, *N*-metil-formamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropil-formamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, *N*-formil-piperidina, *N,N'*-1,4-diformil-piperazina; cetonas como acetona, acetofenona, metiletilcetona, metilbutilcetona.

Naturalmente se pueden usar en el procedimiento de acuerdo con la invención también mezclas de los disolventes y diluyentes citados.

Diluyentes preferidos para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención son alcoholes como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

10 Diluyentes preferidos para la realización de la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención son nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo o *m*-clorbenzonitrilo, especialmente se usa acetonitrilo.

15 Como coadyuvantes de reacción básicos para la realización de la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención se pueden usar todos los aceptores de ácido adecuados como aminas, especialmente aminas terciarias así como compuestos alcalinos y alcalinotérreos.

20 A modo de ejemplo son de citar para este fin los hidróxidos, hidruros, óxidos, hidrogenocarbonatos, carbonatos de litio, sodio, potasio, cesio, magnesio, calcio y bario, además de compuestos básicos adicionales como bases de amidina o bases de guanidina como 7-metil-1,5,7-triaza-biciclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD); diazabicyclo(4.3.0)noneno (DBN), diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutyl-guanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CyTMG), *N,N,N,N*-tetrametil-1,8-naftalendiamina, pentametilpiperidina, aminas terciarias como trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, *N,N*-dimetil-anilina, *N,N*-dimetil-toluidina, *N,N*-dimetil-*p*-aminopiridina, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-piperidina, *N*-metil-imidazol, *N*-metil-pirazol, *N*-metil-morfolina, *N*-metil-hexametilendiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetilamino-piridina, quinolina, α -picolina, β -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, *N,N,N',N'*-tetrametilendiamina, *N,N',N'*-tetraetilendiamina, quinoxalina, *N*-propil-diisopropilamina, *N*-etil-diisopropilamina, *N,N'*-dimetil-ciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina o trietildiamina.

Preferiblemente son de uso las sales de cesio, por ejemplo, carbonato de cesio o yoduro de cesio.

30 La reacción de compuestos de fórmula (II) según la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 se lleva a cabo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) en presencia de compuestos de fórmula (III) en un diluyente dado.

La duración de la reacción es de 5 minutos a 48 horas. La reacción se realiza a temperaturas entre -100 °C y +200 °C, preferiblemente entre -50 °C y 150 °C, con especial preferencia a temperatura ambiente.

Se puede trabajar fundamentalmente a presión normal. Preferiblemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

35 Para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula general (II) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de compuestos de fórmula (III).

40 Tras reacción completa se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos obtenidos tras el procesamiento se pueden purificar de forma habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

La reacción de compuestos de fórmula (IV) según la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 se lleva a cabo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula general (IV) en presencia de compuestos de fórmula (V) en uno de los diluyentes dados y en presencia de un coadyuvante de reacción básico.

45 La duración de la reacción es de 5 minutos a 48 horas. La reacción se realiza a temperaturas entre -100 °C y +200 °C, preferiblemente entre -50 °C y 150 °C, con especial preferencia a temperaturas de reflujo del disolvente indicado anteriormente.

Se puede trabajar fundamentalmente a presión normal. Preferiblemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

50 Para la realización de la segunda etapa de reacción del procedimiento de preparación 1 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula (IV) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de compuestos de fórmula (V).

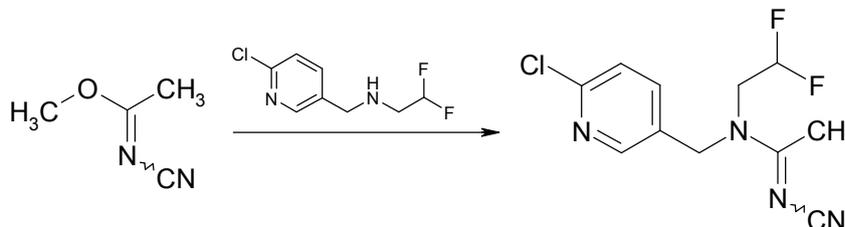
Tras reacción completa se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos obtenidos tras procesamiento se pueden purificar de forma conocida mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna

(véanse también los ejemplos de preparación).

Si se hacen reaccionar en el procedimiento de preparación 2 de acuerdo con la invención para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (I) como compuestos de fórmula (II), por ejemplo, éster metílico del ácido *N*-ciano-etanimídico, con compuestos de fórmula (VI), por ejemplo, con *N*-[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina, se puede reproducir el procedimiento de preparación 2 con el esquema de reacción V:

5

Esquema V



Los compuestos necesarios como sustancias de partida en el procedimiento 2 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (II).

10 En esta fórmula (II) R^2 representa preferiblemente aquellos restos que se citan como sustituyentes preferidos en relación con la descripción de sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I).

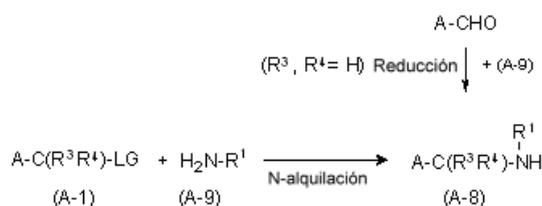
Los compuestos de fórmula general (II) se pueden obtener según el procedimiento de preparación 1 descrito a partir de ortoéster y cianamida (véase el esquema II).

15 Los compuestos adicionales que se van a usar como sustancias de partida para la realización del procedimiento 2 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (VI).

En la fórmula (VI) A, B y R^1 tienen el significado que ya se citó en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I) para sustituyentes.

20 Para la síntesis de los compuestos de partida (A-8) en la que B representa $C(R^3R^4)$, es ventajoso, que se hagan reaccionar por ejemplo compuestos de fórmula (A-1) en la que A tiene el significado citado anteriormente y LG representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, O-tosilo, O-mesilo), con compuestos de fórmula general (A-9) en la que R^1 representa alquilo que contiene halógeno, dado el caso en presencia de diluyentes y dado el caso en presencia de los coadyuvantes de reacción básicos citados en el procedimiento de preparación 1 (véase el esquema de reacción VI).

Esquema VI



A = arilo, hetarilo, por ejemplo

B = $-C(R^3R^4)-$

E = LG adecuado

LG = Hal, por ejemplo cloro, bromo, yodo; O-tosilo, O-mesilo,

R^1 = alquilo que contiene halógeno



25

Sin embargo de forma alternativa y en casos determinados también es posible una preparación de compuestos de partida (A-8) los que R^3 y R^4 representen hidrógeno, a partir de los aldehídos (A-CHO) y los compuestos (A-9) correspondientes, por medio de aminación reductora (véase Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo XI/1, página 602, editorial G. Thieme, Stuttgart).

30 En general es ventajoso llevar a cabo el procedimiento de preparación 2 de acuerdo con la invención dado el caso en presencia de un diluyente citado anteriormente.

La reacción de compuestos de fórmula (II) según el procedimiento de preparación 2 se lleva a cabo haciendo reaccionar estos con compuestos de fórmula (VI).

La duración de reacción es de 5 minutos a 48 horas. La reacción se realiza a temperaturas entre $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+200\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- 5 Se puede trabajar fundamentalmente a presión normal. Preferiblemente se trabaja a presión normal o a presiones hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

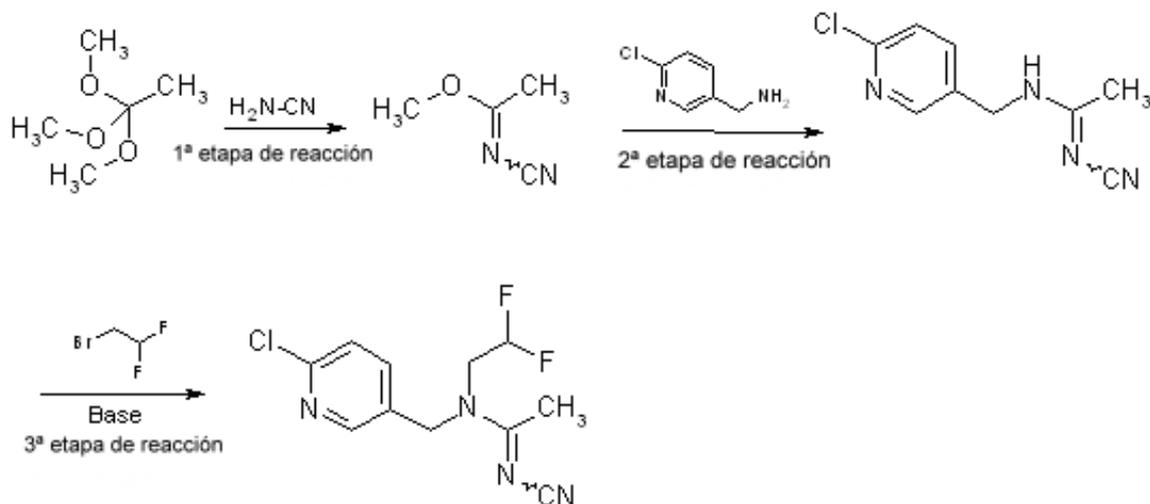
Para la realización del procedimiento de preparación 2 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula (II) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de compuestos de fórmula (VII).

- 10 Una vez completada la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos obtenidos tras el procesamiento se pueden purificar de forma habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

Si se usa en el procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención para la preparación de los nuevos compuestos de fórmula (I) en la primera etapa de reacción como compuestos de fórmula (VII), por ejemplo, éster metílico del ácido ortoacético en presencia de cianamida y se deja reaccionar los compuestos de fórmula (II) formados *in-situ*, por ejemplo el éster metílico de ácido *N*-ciano-etanimídico, en una segunda etapa de reacción con compuestos de fórmula (VIII), por ejemplo, con 3-aminometil-6-cloro-piridin dando compuestos de fórmula (IX), por ejemplo la *N'*-ciano-*N*-[6-cloro-pirid-3-ilmetil]etanimidamida, y se *N*-alquilan estos en la tercera etapa de reacción en presencia de compuestos de fórmula (X), por ejemplo, con bromuro de 2,2-difluoroetilo, entonces se puede reproducir el procedimiento de preparación 3 con el esquema de reacción VII:

- 15
20

Esquema VII



Los compuestos necesarios como sustancias de partida en el procedimiento 3 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (VII).

- 25 En esta fórmula (VII) R^2 representa preferiblemente aquellos restos que ya se citan en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I) como sustituyentes preferidos. R' representa en esta fórmula (VII) preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, especialmente metilo o etilo.

Los compuestos de fórmula (VII) y cianamida son compuestos conocidos (véase también H. Schäfer, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.* 1976, 318, 347-349).

- 30 Los compuestos que se van a usar además para la realización de la primera etapa de reacción en el procedimiento 3 de acuerdo con la invención como sustancias de partida se definen en general con la fórmula (VIII).

En la fórmula (VIII) A y B tienen el significado que ya se citó en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I) para sustituyentes.

- 35 Las dos primeras etapas de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención se pueden llevar a cabo en analogía con H. Schäfer, K. Gewald, *J. Prakt. Chem.* 1976, 318, 347-349 (Synthese von Arylamino-ethylen-cyanamiden) y con el ejemplo de realización 1 en el documento WO 03/095418 A1 (*N'*-ciano-*N*-aril-etil)propanimidamida). Se prefiere un procedimiento en un recipiente que se puede llevar a cabo dado el caso sin presencia de un diluyente (en función del ortoéster respectivo).

La reacción de compuestos de fórmula (II) según las dos primeras etapas de reacción según el procedimiento de preparación 3 se lleva a cabo haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (VI) en presencia de cianamida y de compuestos de fórmula (VIII).

5 La duración de la reacción es de 5 minutos a 48 horas. La reacción se realiza a temperaturas entre -100 °C y +200 °C, preferiblemente entre -50 °C y 150 °C, con especial preferencia a la temperatura de ebullición del respectivo ortoéster.

Se puede trabajar fundamentalmente a presión normal. Preferiblemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector (nitrógeno, helio o argón).

10 Para la realización del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula general (II) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de cianamida y compuestos de fórmula general (VIII).

Una vez completada la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los compuestos de fórmula (IX) obtenidos tras el procesamiento se pueden purificar de forma habitual mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

15 Los compuestos que se usan además como sustancias de partida para la realización de la tercera etapa de reacción en el procedimiento 3 de acuerdo con la invención se definen en general con la fórmula (X).

En la fórmula (X) R^1 tiene el significado que ya se citó en relación con la descripción de las sustancias de acuerdo con la invención de fórmula general (I).

E representa un grupo saliente adecuado, como se describió anteriormente.

20 Los compuestos de fórmula (X) se pueden obtener, en parte, comercialmente o según procedimientos conocidos de la bibliografía (véanse compuestos de fórmula (X) en la que E representa halógeno como cloro, bromo y yodo: Houben-Weyl Band Methoden der Organischen Chemie tomo V/3, página 503 y tomo V/4 página 13, 517, editorial G. Thieme, Stuttgart; E^1 representa mesilato: Crossland, R. K., Servis, K. L. J. Org. Chem. (1970), 35, 3195; E representa tosilato: Roos, A. T. y col., Org. Synth., Coll. volumen I, (1941), 145; Marvel, C. S., Sekera, V. C. Org. Synth., Coll. volumen III, (1955), 366. Los alcanos halogenados usados se conocen, por ejemplo, de la bibliografía (por ejemplo, $R^1 = CH_2CHF_2$, E = Br, bromuro de 2,2-difluoroetilo: documento EP 420815; $R^1 = CH_2CHF_2$, E = I, yoduro de 2,2-difluoroetilo: A. Kamal y col., Tetrahedron Lett. (2002), 43, 7353-7355), $R^1 = CH_2CHF_2$, E = OSO_2Me , éster 2,2-difluoretilico de ácido metanosulfónico: documentos DE 4315371, WO 2002044145).

25 En general es ventajoso llevar a cabo la tercera etapa de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención en presencia de diluyentes y en presencia de coadyuvantes de reacción básicos.

30 Son diluyentes preferidos para la realización de la tercera etapa de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención amidas como triamida de ácido hexametilen-fosfórico, formamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, especialmente N,N-dimetil-formamida.

35 Como coadyuvantes de reacción básicos se usan para la realización de la tercera etapa de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención preferiblemente hidruros o carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, de litio, sodio, potasio o cesio.

40 Para la realización de la tercera etapa de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula (IX) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de compuestos de fórmula (X).

La duración de reacción para la tercera etapa de reacción es de 5 minutos a 48 horas. La reacción se realiza a temperaturas entre -10° C y +200 °C, preferiblemente +10 °C y 180 °C, con especial preferencia entre 20 °C y 140 °C. Se puede trabajar fundamentalmente a presión normal. Preferiblemente se trabaja a presión normal o a presiones de hasta 1500 kPa y dado el caso en atmósfera de gas protector.

45 Para la realización de la primera etapa de reacción del procedimiento de preparación 3 de acuerdo con la invención se usa por mol de compuesto de fórmula (II) en general de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 1,0 a 2,0 moles de compuestos de fórmula (VIII).

50 Una vez completada la reacción se concentra toda la mezcla de reacción. Los productos obtenidos tras el procesamiento se pueden purificar de forma conocida por recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna (véanse también los ejemplos de preparación).

Complementado las anteriores indicaciones en cuanto a los procedimientos de preparación se hace referencia a los ejemplos de preparación.

Los principios activos de acuerdo con la invención son adecuados por su buena tolerancia por las plantas, toxicidad favorable en animales de sangre caliente y buena tolerancia ambiental para la protección de plantas y órganos de plantas, para aumentar los rendimientos de cosecha, mejorar la calidad de los productos de cosecha y para combatir parásitos animales, especialmente de insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que aparecen en agricultura, en horticultura, en cría de animales, en bosques, en jardines e instalaciones de tiempo libre, en la protección de existencias y materiales, así como en el sector de la higiene. Se pueden usar preferiblemente como agentes fitosanitarios. Son eficaces contra los tipos de sensibilidad normales y resistentes, así como contra todos o algunos de los estados de desarrollo. Pertenecen a los parásitos citados anteriormente:

5
10 Del orden de los anopluros (*Phthiraptera*), por ejemplo, *Damalinea spp.*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Trichodectes spp.*

De la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops spp.*, *Aculus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Argas spp.*, *Boophilus spp.*, *Brevipalpus spp.*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus spp.*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus spp.*, *Eriophyes spp.*, *Hemitarsonemus spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus spp.*, *Oligonychus spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Panonychus spp.*, *Phillocoptura oleivora*, *Poliphagotarsonemus latus*, *Psoroptes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Rhizoglyphus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus spp.*, *Tarsonemus spp.*, *Tetranychus spp.*, *Vasates lycopersici*.

15
De la clase de los bivalvos, por ejemplo, *Dreissena spp.*

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus spp.*, *Scutigera spp.*

20 Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus spp.*, *Agelastica alni*, *Agriotes spp.*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora spp.*, *Anthonomus spp.*, *Anthrenus spp.*, *Apogonia spp.*, *Atomaria spp.*, *Attagenus spp.*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus spp.*, *Ceuthorhynchus spp.*, *Cleonus mendicus*, *Conoderus spp.*, *Cosmopolites spp.*, *Costelytra zealandica*, *Curculio spp.*, *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes spp.*, *Diabrotica spp.*, *Epilachna spp.*, *Faustinus cubae*, *Gibbium psilloides*, *Heteronychus arator*, *Hilamorpha elegans*, *Hilotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus spp.*, *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptus oryzophilus*, *Lixus spp.*, *Lyctus spp.*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus spp.*, *Monochamus spp.*, *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Philophaga spp.*, *Popillia japonica*, *Premnotrypes spp.*, *Psillodes chrysocephala*, *Ptinus spp.*, *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus spp.*, *Sphenophorus spp.*, *Sternechus spp.*, *Symphyletes spp.*, *Tenebrio molitor*, *Tribolium spp.*, *Trogoderma spp.*, *Tychius spp.*, *Xilotrechus spp.*, *Zabrus spp.*

25
30 Del orden de los colémbolos, por ejemplo, *Onychiurus armatus*.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

35 Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya spp.*, *Cochliomyia spp.*, *Cordilobia anthropophaga*, *Culex spp.*, *Cuterebra spp.*, *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila spp.*, *Fannia spp.*, *Gastrophilus spp.*, *Hilemyia spp.*, *Hyppobosca spp.*, *Hypoderma spp.*, *Liriomyza spp.*, *Lucilia spp.*, *Musca spp.*, *Nezara spp.*, *Oestrus spp.*, *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia spp.*, *Stomoxys spp.*, *Tabanus spp.*, *Tannia spp.*, *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia spp.*

40 De la clase de los gastrópodos, por ejemplo, *Arion spp.*, *Biomphalaria spp.*, *Bulinus spp.*, *Deroceras spp.*, *Galba spp.*, *Lymnaea spp.*, *Oncomelania spp.*, *Succinea spp.*

45 De la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancilostoma duodenale*, *Ancilostoma ceilanicum*, *Ancilostoma braziliensis*, *Ancilostoma spp.*, *Ascaris lubricoides*, *Ascaris spp.*, *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum spp.*, *Chabertia spp.*, *Clonorchis spp.*, *Cooperia spp.*, *Dicrocoelium spp.*, *Dictyocaulus filaria*, *Diphilobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola spp.*, *Haemonchus spp.*, *Heterakis spp.*, *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus spp.*, *Loa Loa*, *Nematodirus spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Opisthorchis spp.*, *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia spp.*, *Paragonimus spp.*, *Schistosomen spp.*, *Strongiloides fuelleborni*, *Strongiloides stercoralis*, *Stroniloides spp.*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus spp.*, *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

50 Además pueden combatirse protozoos, como *Eimeria*.

55 Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis spp.*, *Blissus spp.*, *Calocoris spp.*, *Campilomma livida*, *Cavelerius spp.*, *Cimex spp.*, *Creontiades dilutus*, *Dasyneus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus spp.*, *Euschistus spp.*, *Eurygaster spp.*, *Heliopeltis spp.*, *Horcias nobilellus*, *Leptocoris spp.*, *Leptoglossus phillopus*, *Lygus spp.*, *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara spp.*, *Oebalus spp.*, *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus spp.*, *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius spp.*, *Sahlbergella*

singularis, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

Del orden de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoxymylus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psilla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.

Del orden de los heminópteros, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Armadillidium vulgare*, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudopretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Philocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xilostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pirausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.

Del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ceratophyllus* spp., *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los sínfilos, por ejemplo, *Scutigera immaculata*.

Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliethrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.

Del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.

Pertencen a los nematodos parásitos de plantas, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditilenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotilenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratilenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotilenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tilenchorhynchus* spp., *Tilenchulus* spp., *Tilenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar dado el caso en concentraciones o cantidades de aplicación determinadas también como herbicidas, protectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra viroides) o como agentes contra MLO (organismo similar a micoplasma) y RLO (organismo similar a Rickettsia). Se pueden usar dado el caso también como productos intermedios o de partida para la síntesis de otros principios activos.

Los principios activos se pueden transformar en las formulaciones habituales como soluciones, emulsiones, polvos de pulverización, suspensiones basadas en agua y aceite, polvos, productos en polvo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos de dispersión, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas

con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes, así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas.

5 Estas formulaciones se preparan de modo conocido, por ejemplo, mediante mezclado de los principios activos con extensores, es decir disolventes líquidos y/o vehículos sólidos, dado el caso usando agentes tensioactivos, como agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. La preparación de formulaciones se realiza o bien en equipos adecuados o también antes o durante el uso.

10 Como coadyuvantes pueden ser de uso aquellas sustancias que son adecuadas para conferir al propio agente y a preparaciones derivadas de este (por ejemplo, líquidos de pulverización, desinfectantes de semillas) propiedades especiales, como determinadas propiedades técnicas y/o también propiedades biológicas especiales. Como coadyuvantes típicos se tienen en cuenta: extensores, disolventes y vehículos.

15 Como extensores son adecuados, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo, de la clase de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (como parafinas, alquilbenenos, alquilnaftalinas, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que dado el caso pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), las cetonas (como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas simples y sustituidas, amidas, lactamas (como N-alquilpirrolidona) y lactonas, las sulfonas y sulfóxidos (como dimetilsulfóxido).

20 En caso de uso de agua como extensor se pueden usar por ejemplo también disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos se tienen en cuenta esencialmente: compuestos aromáticos como xileno, tolueno o alquilnaftalina, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados como clorobenceno, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos como ciclohexano o parafina, por ejemplo, fracciones de petróleo, aceites minerales y vegetales, alcoholes como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes polares fuertes como dimetilsulfóxido, así como agua.

Como vehículos sólidos se tienen en cuenta:

25 por ejemplo, sales de amonio y polvos de rocas naturales como caolín, arcilla, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y polvos de rocas sintéticos como sílice de alta dispersión, óxido y silicatos de aluminio; como vehículos sólidos para gránulos se tienen en cuenta: por ejemplo, rocas naturales rotas y fraccionadas como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como gránulos sintéticos de polvos inorgánicos y orgánicos, así como gránulos de material orgánico como papel, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes se tienen en cuenta: por ejemplo, agentes emulsionantes no ionogénicos y aniónicos como éster de ácido graso y polioxietileno, éteres de alcohol graso y polioxietileno, por ejemplo, alquilaril-poliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, así como hidrolizados de albúmina; como agentes de dispersión se tienen en cuenta sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo, de las clases de alcohol-POE- y/o POP-éteres, ésteres de ácido y/o de POP- POE, alquilaril- y/o POP- POE-éteres, aductos grasos y/o de POP- POE, derivados de POE- y/o POP-poliol, aductos de POE- y/o POP-sorbitán o azúcar, sulfatos, sulfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o los aductos de PO-éter correspondientes. Además de oligo- o polímeros adecuados, por ejemplo partiendo de monómeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO y/o PO solo o en combinación con, por ejemplo, (poli)-alcoholes o (poli)-aminas. Además pueden ser de uso lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos así como sus aductos con formaldehído.

40 Se pueden usar en las formulaciones adhesivos como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvo, grano o látex, como goma arábiga, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), así como fosfolípidos naturales como cefalina y lecitina y fosfolípidos sintéticos.

45 Se pueden usar colorantes como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro y colorantes orgánicos como colorantes de alizarina, azoicos y de metalftalocianina y oligonutrientes como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Otros aditivos pueden ser sustancias aromáticas, aceites minerales o vegetales dado el caso modificados, ceras y sustancias nutritivas (también oligonutrientes), como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

50 Además pueden estar contenidos estabilizadores como estabilizadores de frío, conservantes, agentes anti-oxidación, agentes fotoprotectores u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física.

Las formulaciones contienen en general entre 0,01 y 98 % en peso de principio activo, preferiblemente entre 0,5 y 90 %.

55 El principio activo de acuerdo con la invención puede presentarse en sus formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, mezclado con otros principios activos como insecticidas, atractores, esterilizadores, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, sustancias reguladoras del crecimiento, herbicidas, protectores, fertilizantes o semioquímicos.

Son asociados de mezcla especialmente convenientes, por ejemplo, los siguientes:

Fungicidas:

- Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico
 5 benalaxilo, benalaxilo-m, bupirimat, quiralaxilo, clozilación, dimetirimol, etirimol, furalaxilo, himexazol, mefenoxam, metalaxilo, metalaxilo-m, ofurace, oxadixilo, ácido oxolínico
- Inhibidores de la mitosis y división celular
 benomilo, carbendazim, dietofencarb, etaboxam, fuberidazol, pencicurona, tiabendazol, tiofanat-metilo, zoxamid
- Inhibidores de complejo I de la cadena respiratoria
 diflumetorim
- 10 Inhibidores de complejo II de la cadena respiratoria
 boscalid, carboxina, fenfuram, flutolanilo, furametpir, furmeciclo, mepronilo, oxicarboxina, pentiopirad, tfluzamid
- Inhibidores de complejo III de la cadena respiratoria
 azoxistrobina, ciazofamid, dimoxistrobina, enestrobina, famoxadon, fenamidon, fluoxastrobina, cresoximmetilo, metominostrobin, orisastrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, trifloxistrobina
- 15 Desacopladores
 dinocap, fluazinam
- Inhibidores de la producción de ATP
 fentinacetato, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, siltiofam
- 20 Inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos y proteínas
 andoprim, blastidicidín-s, ciprodinilo, casugamicina, clorhidrato de casugamicina hidratado, mepanipirim, pirimetanilo
- Inhibidores de transducción de señal
 fenciclónilo, fludioxonilo, quinoxifeno
- Inhibidores de la síntesis de grasa y membrana
 25 clozolinat, iprodiona, procimidona, vinclozolina
 ampropilfós, potasio-ampropilfós, edifenfós, etridiazol, iprobenfós (ibp), isoprotilano, pirazofós
 tolclófós-metilo, bifenilo
 yodocarb, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, forsetilato de propamocarb
- Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol
 30 fenhexamida,
 azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-m,
 epoxiconazol, etaconazol, fenarimol, fenbuconazol, fluquinconazol, flurprimidol, flusilazol, flutriafol, furconazol, furconazol-
 cis, hexaconazol, imazalilo, sulfato de imazalil imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, nuarimol,
 oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, pefurazoato procloraz, propiconazol, protioconazol, pirifenox, simeconazol,
 35 tebuconazol, tetraconazol, triadimefona, triadimenol, triflumizol triforina, triticonazol, uniconazol, voriconazol, viniconazol,
 aldimorf, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropidina, fenpropimorf, espiroxamina, tridemorf,
 naftifina, piributicarb, terbinafina
- Inhibidores de la síntesis de pared celular
 bentiavalicarb, bialfós, dimetomorf, flumorf, iprovalicarb, mandipropamida, polioxinas, polioxorim, validamicina A
- 40 Inhibidores de la biosíntesis de la melanina
 capropamida, diclocimet, fenoxanilo, ftalida, piroquilona, triciclazol
- Inducción de resistencia
 acibenzolar-S-metilo, probenazol, tiadinilo
- Multisitios
 45 captafol, captano, clorotalonil, sales de cobre como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato
 de cobre, óxido de cobre, oxin-cobre y mezcla burdeos, diclofluanid, ditianona, dodina, base libre de dodina, ferbam,
 folpet, fluorofolpet, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadina, albesilato de iminoctadina, triacetato de iminoctadina,
 manganeso-cobre, mancozeb, maneb, metiram, metiram cin, propineb, azufre y preparados de azufre que contienen
 polisulfuro de calcio, tiram, tolilfluanida, zineb, ziram
- Otros fungicidas
 50 ambromdol, bentiazol, betoxazina, capsimicina, carvona, quinometionato, cloropicrina, cufraneb, ciflufenamida,
 cimoxanilo, dazomet, debacarb, diclomezina, diclorofeno, diclorano, difenzoquat, sulfato de difenzoquat metilo,
 difenilamina, ferimzona, flumetover, flusulfamida, fluopicolid, fluoroimid, foseetil-aluminio, foseetil-calcio, foseetil-sodio,

- hexaclorobenceno, sulfato de 8-hidroxiquinolina, irumamicina, metasulfocarb, metrafenona, isotiocianato de metilo, mildiomicina, natamicina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, octilina, oxamocarb, oxifentina, pentaclorofenol y sales, 2-fenilfenol y sales, piperalina, propanosin-sodio, proquinazid, piribencarb, pirrolnitrina, quintozeno, tecloftalam, tecnazeno, triazoxid, triclamid, valifenal, zarilamid,
- 5 2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluorpirimidin-4-il]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metilacetamida,
2-[[[[1-[3(1-fluoro-2-feniletil)oxi]fenil]etiliden]amino]oxi]metil]-alfa-(metoxiimino)-N-metil-alfaE-benzacetamida,
cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol,
ácido 1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil-1H-imidazol-1-carboxílico,
2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina,
- 10 2-butoxi-6-yodo-3-propil-benzopiranon-4-ona,
2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarboxamida,
3,4,5-tricloro-2,6-piridindicarbonitrilo,
3,4-dicloro-N-(2-cianofenil)isotiazol-5-carboxamida (isotianilo)
3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina,
- 15 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,
5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina,
5-cloro-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,
2-[[[ciclopropil[(4-metoxifenil)imino]metil]thio]metil]-alfa-(metoximetilen)-benzacetato de metilo,
1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo,
- 20 N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida,
N-(4-Cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-bencenosulfonamida,
N-(4-clorobencil)-3-[3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]propanamida,
N-[(4-clorofenil)(ciano)metil]-3-[3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]propanamida,
- 25 N-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil-2,4-dicloronicotinamida,
N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloronicotinamida,
(2S)-N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propinil]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-butanamida,
N-{(Z)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil}-2-benzacetamida,
N-{2-[1,1'-bi(ciclopropil)-2-il]fenil}-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,
- 30 N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2-(trifluorometil)benzamida,
N-etil-N-metil-N'-(2-metil-5-(trifluorometil)-4-[3-(trimetilsilil)propoxi]fenil)imidoforamida,
ácido O-[1-[(4-metoxifenoxi)metil]-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazol-1-carbotiónico,
2-amino-4-metil-N-fenil-5-tiazolcarboxamida,
2,4-dihidro-5-metoxi-2-metil-4-[[[[1-[3-(trifluorometil)-fenil]-etiliden]-amino]-oxi]-metil]-fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona (n.º CAS
- 35 185336-79-2),
N-(6-metoxi-3-piridinil)-ciclopropancarboxamida,

Bactericidas:

bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

40 Insecticidas / acaricidas / nematocidas:

Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE)
carbamatos,

- por ejemplo alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, alixicarb, aminocarb, bendiocarb, benfuracarb, bufencarb, butacarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfano, cloetocarb, dimetilano, etiofencarb, fenobucarb,
- 45 fenotiocarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metam-sodio, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb, triazamatos
organofosfatos,
por ejemplo acefato, azametifós; azinfós (metilo, -etilo), bromofós-etilo, bromo-fenvinfós (-metilo), butatiofós, cadusafós, carbofenotiona, cloretoxifós, clorofenvinfós, cloroméfós, cloropirifós (-metilo/etilo), coumafós, cianofenfós, cianofós, clorofenvinfós, demetón-S-metilo, demeton-S-metilsulfona, dialifós, diazinona, diclofentiona, diclorovós/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, dioxabenzofós, disulfotona, EPN, etiona, etoprofós, etrimfós, famfur, fenamifós, fenitrotona, fensulfotiona, fentiona, flupirazofós, fonofós, formotiona, fosmetilano, fostiazato, heptenofós, yodofenfós, iprobenfós, isazofós, isofenfós, o-aalilato de isopropilo, isoxationa, malationa, mecarbam, metacrifós, metamidofós, metidationa, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemeton-metilo, parationa, (-metilo/-etilo), fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidona, fosfocarb, foxim, pirimifós (-metilo/-etilo), fosfenofós, propafós, propetamfós, protiofós, protoato, piraclofós, piridafentiona, piridationa, piridationa, quinalfós, sebusof, sulfotep, sulprofós, tebupirimfós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometona, triazofós, triclorofona, vamidotona

Moduladores del canal de sodio / bloqueadores del canal de sodio dependientes de la tensión
piretroides,

- 60 por ejemplo acrinatrina, aletrina, (d-cis-trans, d-trans), beta-ciflutrina, bifentrina, bioaletrina, isómero de bioaletrina-S-ciclopentrina, bioetanometrina, biopermetrina, bioresmetrina, clovoptrina, cis-cipermetrina, cis-resmetrina, cis-permetrina, cloctrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina (alfa-beta-, teta-, zeta-), cifenotrina,

- deltametrina, empentrina (isómero 1R), esfen-valerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenpiritrina, fenvalerato, flubrocitrinato, flucitrinato, flufenprox, flumetrina, fluvalinato, fubfenprox, gamma-cihalotrina, imiprotrina, cadertrina, lambda-cihalotrina, metoflutrina, perimetrina (cis-, trans-), fenotrina (isómero 1R-trans), praletrina, proflutrina, protrifenbute, piresmetrina, resmetrina, RU 15525, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, teraletrina, tetrametrina (isómero 1R), tralometrina, transflutrina, ZXI 8901, piretrinas (piretro)
- 5 DDT
oxadiazinas,
por ejemplo, indoxacarb
semicarbazona
- 10 por ejemplo, metaflumizona (BAS3201)
- Agonistas/antagonistas del receptor de acetilcolina
Cloronicotínico,
por ejemplo, acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid, tiametoxam, AKD-1022, imidacloprid
- 15 nicotina, bensultap, cartap
- Moduladores del receptor de acetilcolina
espinosinas,
por ejemplo, espinosad y espinotoram (XDE-175; documento WO 9700265 A1)
- 20 Antagonistas del canal de cloruro controlado por GABA
organocloros,
por ejemplo, canfeclor, clordano, endosulfano, gamma-HCH, HCH, heptaclor, lindano, metoxiclor
fiproles,
por ejemplo, acetoprol, etiprol, fipronilo, pirafluprol, piriprol, vaniliprol
- 25 Activadores del canal de cloruro
mectinas,
por ejemplo, abamectina, emamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, lepimectina, milbemicina
- Miméticos de hormonas juveniles,
por ejemplo, diofenolán, epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tripreno
- 30 Agonistas/disruptores de Ecdyson
diacilhidrazinas,
por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida
- Inhibidores de biosíntesis de quitina
benzotiazinas,
por ejemplo, bistriflurón, clofluazurón, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón,
45 novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón, triflumurón,
buprofezina
ciromazina
- Inhibidores de la fosforilación oxidativa, disruptores de ATP
diafentiurón
40 compuestos de organoestaño
por ejemplo, azociclotina, cihexatina, óxidos de fenbutatina
- Desacopladores de la fosforilación oxidativa mediante interrupción del gradiente de protón H
pirroles,
por ejemplo, clorofenapir
45 dinitrofenoles,
por ejemplo, binapacirl, dinobutón, dinocap, DNOC, metildinocarp
- Inhibidores del transporte de electrones parte I
METI,
por ejemplo, fenazaquina, fenpiroximato, pirimidifén, piridabén, tebufenpirad, tolfenpirad
50 hidrametilnón
dicofol
- Inhibidores del transporte de electrones parte II
rotenonas
- 55 Inhibidores del transporte de electrones parte III
acequinocilo, fluacripirim

- Disruptores microbianos de la membrana intestinal de insectos
cepas de *Bacillus thuringiensis*
- Inhibidores de la síntesis de grasa
ácidos tetrónicos,
5 por ejemplo, espiroclifeno, espiromesifeno
ácidos tetrámicos,
por ejemplo, espirotetramato, cis-3-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona
carboxamidas,
por ejemplo, flonicamida
10 agonistas octopaminérgicos,
por ejemplo, amitraz
- Inhibidores de ATPasa estimulada por magnesio,
propargita
- 15 Análogos de nereixtoxina,
por ejemplo, hidrogenoxalato de tiociclam, triosultap-sodio
- Agonistas del receptor de rianodina,
dicarboxamida del ácido benzoico,
por ejemplo, flubendiamida
antranilamida,
20 por ejemplo, rinaxipir (3-bromo-N-{4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazole-5-
carboxamida)
- Compuestos biológicos, hormonas o feromonas,
azadiractina, *Bacillus spec.*, *Beauveria spec.*, *codlemona*, *Metarrhizium spec.*, *Paecilomyces spec.*, *turingiensina*,
Verticillium spec.
- 25 Principios activos con mecanismos de acción desconocidos o no específicos
agentes fumigantes,
por ejemplo, fosfida de aluminio, bromuro de metilo, fluoruro de sulfuro
antinutritivos,
por ejemplo, criolita, flonicamid, pimetrozina
30 inhibidores del crecimiento de ácaros,
por ejemplo, clofetezina, etoxazol, hexitiazox
amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, buprofezina, quinometionato, clordimeform, cloro-
benzilato, cloropicrina, clotiazobeno, ciclopreno, ciflumetofeno, dicitlanil, fenoxacrim, fentrifanil, flubenzimina, flu-
fenerim, flutenzina, Gossyplure, hidrametilnona, japoniluro, metoxadiazona, vaselina, butóxido de piperonilo, oleato
35 de potasio, piridililo, sulfluramida, tetradifón, tetrasul, triarateno, verbutín.
- Es también posible una mezcla con otros principios activos conocidos como herbicidas, fertilizantes, reguladores del
crecimiento, protectores, semioquímicos o también con agentes para mejorar las propiedades de las plantas.
- Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden presentar además en el uso como insecticidas en sus
40 formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones,
mezclados con sinergistas. Los sinergistas son compuestos mediante los que se controla el efecto de los principios
activos, sin que el sinergizador añadido deba ser activo eficaz por sí mismo.
- Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden presentar además en el uso como insecticidas en sus
formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, en
45 mezclas con sustancias inhibidoras que reducen la degradación del principio activo después de la aplicación en el
entorno de las plantas, sobre la superficie de las partes de la planta o en los tejidos de la planta.
- El contenido de principio activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comerciales
puede variar en amplios intervalos. La concentración de principio activo de las formas de aplicación puede
encontrarse de 0,00000001 hasta 95 % en peso de principio activo, preferiblemente entre 0,00001 y 1 % en peso.
- La aplicación tiene lugar en uno de los modos habituales adaptados a las formas de aplicación.
- 50 De acuerdo con la invención se pueden tratar todas las plantas y partes de planta. Por plantas se entienden, a este
respecto, todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de
cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden
obtenerse mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos
biotecnológicos y de tecnología genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas
55 transgénicas e incluyendo las variedades de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las
variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta deben entenderse todas las partes y órganos de la planta

aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, citándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen a las partes de planta también productos de cosecha así como material de reproducción vegetativa y generativa, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, ramas y semillas.

- 5 El tratamiento de acuerdo con la invención de plantas y partes de planta con los principios activos se realiza directamente o mediante exposición a su entorno, espacio vital o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, dispersión, deposición, inyección y en material reproductivo, especialmente en semillas, además mediante camisas de una o varias capas.
- 10 Como ya se ha citado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferida, se tratan tipos de plantas y especies de plantas de origen silvestre u obtenidos mediante procedimientos de cultivo biológico convencional, como cruzamiento o fusión de protoplastos, así como sus partes. En una forma de realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y tipos de plantas que se han obtenido mediante procedimientos de tecnología genética dado el caso en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos "partes" o "partes de plantas" o "partes de planta" se han ilustrado anteriormente.
- 15

De forma especialmente preferida, se tratan plantas según la invención de las especies de plantas respectivamente comerciales o que se encuentran en uso. Por especies de plantas, se entienden plantas con nuevas propiedades ("rasgos"), que se crían tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Éstas pueden ser especies, biotipos y genotipos.

20

Según el tipo de planta o especie de planta, su hábitat y condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodo vegetativo, alimentación), pueden aparecer también efectos superaditivos ("sinérgicos") mediante el tratamiento de acuerdo con la invención. Así, son posibles, por ejemplo, cantidades de aplicación reducidas y/o ampliaciones del espectro de acción y/o un reforzamiento del efecto de las sustancias y agentes utilizables de acuerdo con la invención, mejor crecimiento de plantas, mayor tolerancia frente a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia a sequía o frente al contenido de agua o sales del suelo, mayor rendimiento de floración, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha, que superan los efectos que realmente se esperan.

25

30 Pertenecen a las plantas o variedades de plantas transgénicas preferidas según la invención para tratar (obtenidas por ingeniería genética) todas las plantas que mediante la modificación por ingeniería genética han obtenido material genético que confiere a estas plantas propiedades valiosas especialmente ventajosas ("rasgos"). Son ejemplos de dichas propiedades mejor crecimiento de planta, tolerancia elevada frente a temperaturas altas o bajas, tolerancia aumentada frente a sequedad o frente al contenido de sal de agua o suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha. Son ejemplos adicionales y especialmente destacados de dichas propiedades una defensa elevada de las plantas frente a plagas animales y microbianas, como frente a insectos, ácaros, hongos fitopatogénicos, bacterias y/o virus, así como una tolerancia elevada de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas. Como ejemplos de plantas transgénicas, se citan las plantas de cultivo importantes como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, remolacha, tomate, guisante y otras especies de verduras, algodón, tabaco, colza, así como plantas frutales (con los frutos manzana, pera, frutos cítricos y uvas de vino), siendo especialmente destacadas maíz, soja, patata, algodón, tabaco y colza. Como propiedades ("rasgos"), se destacan especialmente la defensa elevada de las plantas frente a insectos, arácnidos, nematodos y caracoles, especialmente por aquellas toxinas generadas en las plantas mediante el material genético de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, mediante los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF, así como sus combinaciones) (en adelante, "plantas Bt"). Como propiedades ("rasgos"), se destacan también especialmente la defensa elevada de las plantas frente a hongos, bacterias y virus mediante resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexinas, desencadenantes, así como genes de resistencia y las correspondientes proteínas y toxinas expresadas. Como propiedades ("rasgos"), se destacan especialmente también la tolerancia elevada de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas, por ejemplo, imidazolinonas, sulfonilureas, glifosato o fosfinotricina (por ejemplo, gen "PAT"). Los genes que confieren las propiedades respectivamente deseadas ("rasgos") pueden aparecer también en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de "plantas Bt", se citan variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se comercializan con las referencias comerciales YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), NucoIn® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos de plantas tolerantes a herbicida, se citan variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que se comercializan con las referencias comerciales Roundup Ready® (tolerancia frente a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia frente a fosfinotricina, por ejemplo, colza), IMI® (tolerancia frente a imidazolinonas) y STS® (tolerancia frente a sulfonilureas, por ejemplo, maíz). Como plantas resistentes a herbicida (criadas convencionalmente con tolerancia a herbicida), se citan también las especies comercializadas con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz). Por supuesto, estas indicaciones son válidas también para las variedades

35

40

45

50

55

60

de plantas desarrolladas en el futuro o presentes en el mercado futuro con estas u otras propiedades genéticas desarrolladas en el futuro ("rasgos").

5 Las plantas citadas se pueden tratar de forma especialmente ventajosa de acuerdo con la invención con los compuestos de fórmula general I o las mezclas de principios activos de acuerdo con la invención. Los intervalos preferidos dados anteriormente en los principios activos o mezclas son también válidos para el tratamiento de estas plantas. Se destaca especialmente el tratamiento de plantas con los compuestos o mezclas citados especialmente en el presente texto.

10 Los principios activos de acuerdo con la invención actúan no solo contra plagas de plantas, higiene y existencias, sino también contra parásitos animales del sector médico veterinario (ecto- y endoparásitos) como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros chupadores, moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de piel, malófagos de pluma y pulgas. Pertenecen a estos parásitos:

Del orden de los anoplúridos, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*

15 Del orden de los Mallophagida y los subórdenes Amblycerina así como Ischnocerina, por ejemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*

20 Del orden de los dípteros y los subórdenes nematóceros, así como Brachycerina, por ejemplo, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*, *Simulium spp.*, *Eusimulium spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Lutzomyia spp.*, *Culicoides spp.*, *Chrysops spp.*, *Hybomitra spp.*, *Atylotus spp.*, *Tabanus spp.*, *Haematopota spp.*, *Philipomyia spp.*, *Braula spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Stomoxys spp.*, *Haematobia spp.*, *Morellia spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Calliphora spp.*, *Lucilia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Wohlfahrtia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Oestrus spp.*, *Hypoderma spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Hippobosca spp.*, *Lipoptena spp.*, *Melophagus spp.*

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*

25 Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*

Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.*

30 De la subclase de los ácaros (Acarina) y los órdenes de los Meta- así como Mesostigmata, por ejemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Boophilus spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemophysalis spp.*, *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Dermanyssus spp.*, *Raillietia spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Stemostoma spp.*, *Varroa spp.*

Del orden de los actinédidos (Prostigmata) y acarídidos (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletia spp.*, *Myobia spp.*, *Psorergates spp.*, *Demodex spp.*, *Trombicula spp.*, *Listrophorus spp.*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *Caloglyphus spp.*, *Hypodectes spp.*, *Pterolichus spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*

35 Los principios activos de acuerdo con la invención de fórmula (I) son adecuados también para combatir artrópodos que atacan a animales útiles agrícolas como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, mascotas tales como, por ejemplo, perros, gatos, aves domésticas, peces de acuario, así como los denominados animales de ensayo como, por ejemplo, hámsteres, conejillos de indias, ratas y ratones. Mediante el combate de estos artrópodos, deben reducirse los fallecimientos y reducciones de rendimiento (de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de modo que mediante el uso de los principios activos de acuerdo con la invención es posible una cría de animales más económica y sencilla.

40 La aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza de modo conocido en el sector veterinario y en la cría de animales mediante administración por vía entérica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, brebajes, gránulos, pastas, bolos, procedimiento de alimentación continua, supositorios, mediante administración por vía parenteral como, por ejemplo, mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), implantes, mediante administración por vía nasal, mediante aplicación dérmica en forma, por ejemplo, de inmersión o baño (remojo), pulverización (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en la cruz), lavado, empolvado, así como con ayuda de cuerpos de moldeo que contienen principios activos como collares, marcas en la oreja, marcas en el rabo, brazaletes, ronzales, dispositivos de marcaje, etc.

50 En la aplicación para ganado, aves de corral, mascotas, etc., se puede usar los principios activos de fórmula (I) como formulaciones (por ejemplo, polvos, emulsiones, agentes fluidos) que contienen el principio activo en una cantidad de 1 a 80 % en peso, directamente o después de dilución a 100 a 10.000 veces, o se usan como baño químico.

Además se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención muestran un elevado efecto insecticida

frente a insectos que degradan materiales industriales.

Por ejemplo y preferiblemente, sin embargo sin limitación, se citan los siguientes insectos:

5 escarabajos como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.*, *Dinoderus minutus*;

 himenópteros como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus*, *Urocerus augur*;

10 termitas como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptoterms brevis*, *Heteroterms indicola*, *Reticuliterms flavipes*, *Reticuliterms santonensis*, *Reticuliterms lucifugus*, *Mastoterms darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis*, *Coptoterms formosanus*;

 lepismas como *Lepisma saccharina*.

15 Por materiales industriales se entienden en el presente contexto materiales no vivos como, por ejemplo, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, productos del procesamiento de la madera y agentes de recubrimiento.

Los agentes listos para uso pueden contener dado el caso otros insecticidas y dado el caso uno o varios fungicidas.

En lo que respecta a asociados de mezcla adicionales posibles se hace referencia a los insecticidas y fungicidas citados anteriormente.

20 Al mismo tiempo se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la protección de objetos contra la incrustación, especialmente cascos de embarcaciones, tamices, redes, edificios, atracaderos y balizas que se encuentren en contacto con agua de mar o salobre.

Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención solos o en combinaciones con otros principios activos como agentes anti-incrustación.

25 Los principios activos son adecuados también para el combate de parásitos animales en protección del hogar, higiene y provisiones, especialmente insectos, arácnidos y ácaros que se originan en espacios cerrados como, por ejemplo, viviendas, naves de fábricas, oficinas, cabinas de vehículos, entre otros. Estos se pueden usar para combatir estos parásitos solos o en combinación con otros principios activos y coadyuvantes en productos insecticidas para el hogar. Estos son efectivos contra especies sensibles y resistentes así como contra todos los estados de desarrollo. A estos parásitos pertenecen:

30 Del orden de los escorpionideos, por ejemplo, *Buthus occitanus*.

 Del orden de los acarinos, por ejemplo, *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Bryobia ssp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Glyciphagus domesticus*, *Ornithodoros moubat*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Trombicula alfreddugesi*, *Neutrombicula autumnalis*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides forinae*.

 Del orden de los Araneae, por ejemplo, *Aviculariidae*, *Araneidae*.

35 Del orden de los opiliones, por ejemplo, *Pseudoscorpiones chelifer*, *Pseudoscorpiones cheiridium*, *Opiliones phalangium*.

 Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

 Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*, *Polydesmus spp.*

 Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus spp.*

40 Del orden de los ciguentomos, por ejemplo, *Ctenolepisma spp.*, *Lepisma saccharina*, *Lepismodes inquilinus*.

 Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Blattella asahinai*, *Leucophaea maderae*, *Panchlora spp.*, *Parcoblatta spp.*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Supella longipalpa*.

 Del orden de los Saltatoria, por ejemplo, *Acheta domesticus*.

45 Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

 Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Kaloterms spp.*, *Reticuliterms spp.*

Del orden de los psicópteros, por ejemplo, *Lepinatus spp.*, *Liposcelis spp.*

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Anthrenus spp.*, *Attagenus spp.*, *Dermestes spp.*, *Latheticus oryzae*, *Necrobia spp.*, *Ptinus spp.*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*.

5 Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles spp.*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Drosophila spp.*, *Fannia canicularis*, *Musca domestica*, *Phlebotomus spp.*, *Sarcophaga carnaria*, *Simulium spp.*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*.

10 Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Achroia grisella*, *Galleria mellonella*, *Plodia interpunctella*, *Tinea cloacella*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Camponotus herculeanus*, *Lasius fuliginosus*, *Lasius niger*, *Lasius umbratus*, *Monomorium pharaonis*, *Paravespula spp.*, *Tetramorium caespitum*.

15 Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pemphigus spp.*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Rhodinus prolixus*, *Triatoma infestans*.

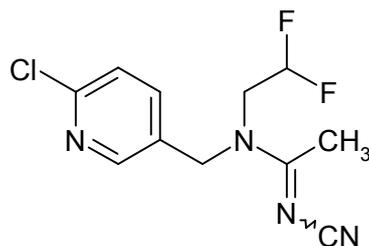
20 La aplicación en el campo de los insecticidas domésticos se realiza solo o en combinación con otros principios activos adecuados como ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, reguladores del crecimiento o principios activos de otras clases de insecticidas conocidas.

25 La aplicación se realiza en aerosoles, pulverizadores sin presión, por ejemplo, pulverizadores de bombeo y atomización, nebulizadores automáticos, nebulizadores, espumas, geles, productos de vaporización con placas vaporizadoras de celulosa o plástico, vaporizadores de líquido, vaporizadores de gel y membrana, vaporizadores propulsores, sistemas de vaporización sin energía o pasivos, papeles antipolillas, saquitos antipolillas y geles antipolillas, en forma de gránulos o polvos, en cebos dispersados o trampas con cebo.

Ejemplos de preparación:

Procedimiento 1

N-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-N'-ciano-N-(2,2-difluoroetil)etanimidamida



Ejemplo I-1

30 Se agitan 6,5 g (44,2 mmol) de N'-ciano-N-(2,2-difluoroetil)etanimidamida en 250 ml de acetonitrilo y se añaden sucesivamente 18,7 g (57,4 mmol) de carbonato de cesio, 8,6 g (53,0 mmol) de 2-cloro-5-(clorometil)piridina y 1,1 g (4,4 mmol) de yoduro de cesio. Se agita a continuación la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura de reflujo, a continuación se concentra a vacío y se purifica el residuo que queda mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla eluyente éster etílico de ácido acético:ciclohexano (3:1). Se obtienen 4,7 g (37 % del valor teórico) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N'-ciano-N-(2,2-difluoroetil)etanimidamida.

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ [ppm] = 2,52 + 2,53 (2 s, 3 H), 3,77 (m, 2 H), 4,75 + 4,84 (2 s, 2 H), 5,97 + 6,14 (2 tt, 1 H), 7,35 + 7,42 (2 d, 1 H), 7,48 + 7,68 (2 dd, 1 H), 8,26 + 8,30 (2 d, 1 H).

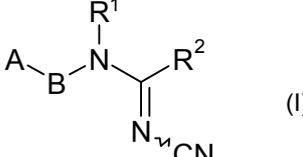
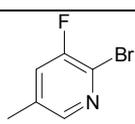
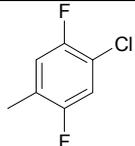
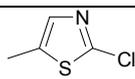
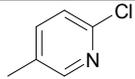
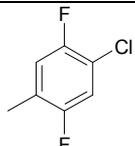
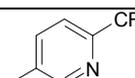
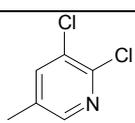
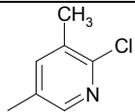
40 RMN de ^{13}C (CDCl_3): δ [ppm] = 19,3, 19,4, 49,8, 50,6, 50,8, 51,9, 112,5, 113,0, 115,9, 116,2, 124,7, 125,0, 136,7, 136,8, 137,0, 139,0, 147,9, 149,1, 151,6, 152,1, 173,5, 173,7.

CL-EM: m/z = 273,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

Como se puede reconocer en la duplicidad de señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , la N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N'-ciano-N-(2,2-difluoroetil)etanimidamida se encuentra como una mezcla de isómeros E/Z.

De forma análoga se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) indicados en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

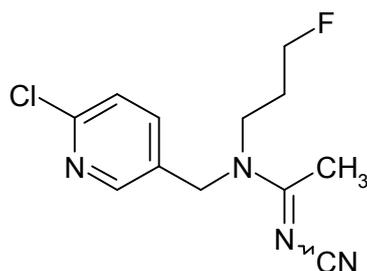
 (I)					
N.º ej.	A	B	R ¹	R ²	Datos físicos ^{a)}
I-2		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	δ = 2,41 + 2,46 (2s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,75 + 4,78 (2s, 2H), 6,06 + 6,13 (2tt, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,12 + 8,14 (2s, 1H); CL-EM: m/z = 335 (⁷⁹ Br) y 337 (⁸¹ Br) (M+H ⁺ , 100 %).
I-3		CH(CH ₃)	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	CL-EM: m/z = 322,0 (M+H ⁺ , 100 %).
I-5		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	δ = 2,39 + 2,46 (2s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,78 + 4,82 (2s, 2H), 6,05 + 6,11 (2tm, 1H), 7,49 + 7,55 (2s, 1H); CL-EM: m/z = 278,9 (M+H ⁺ , 100 %).
I-6		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	C ₂ H ₅	δ = 1,23 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,09 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,26 (s, 1H); CL-EM: m/z = 287,0 (M+H ⁺ , 100 %).
I-7		(CH)CH ₃	CH ₂ CHF ₂	C ₂ H ₅	CL-EM: m/z = 336,0 (M+H ⁺ , 100 %).
I-8		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	δ = 2,41 + 2,47 (2s, 3H), 3,89 (m, 2H), 4,85 + 4,87 (2s, 2H), 6,07 + 6,15 (2tt, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,61 (s, 1H); CL-EM: m/z = 307,0 (M+H ⁺ , 100 %).
I-9		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	δ = 2,41 + 2,45 (2s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,74 + 4,77 (2s, 2H), 6,06 + 6,13 (2tt, 1H), 7,78 + 7,82 (2s, 1H), 8,20 + 8,23 (2s, 1H); CL-EM: m/z = 307,0 (M+H ⁺ , 100 %).
I-10		CH ₂	CH ₂ CHF ₂	CH ₃	δ = 2,35 + 2,36 + 2,42 + 2,46 (4s, 6H), 3,84 (m, 2H), 4,70 + 4,75 (2s, 2H), 6,04 + 6,12 (2tt, 1H), 7,51 + 7,56 (2s, 1H), 8,08 + 8,11 (2s, 1H); CL-EM: m/z = 287,0 (M+H ⁺ , 100 %).

^{a)} RMN de ¹H (CD₃CN)

Los siguientes ejemplos I-17, I-18 y I-19 no están abarcados por el alcance de protección de las reivindicaciones.

5 Procedimiento 2

N-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-N'-ciano-N-(3-fluoropropil)etanimidamida



Ejemplo I-17

Se agitan 500 mg (2,47 mmol) de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-fluoropropan-1-amina y 242 mg (2,47 mmol) de éster metílico de ácido *N*-cianetanidoacético en 10 ml de metanol durante 4 días a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío se recoge con éster etílico del ácido acético, se lava sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N, dos veces con solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar la fase orgánica a vacío y purificar el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla eluyente éster etílico de ácido acético:ciclohexano (1:1) se obtienen 56 mg (8 % del valor teórico) de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(3-fluoropropil)etanimidamida.

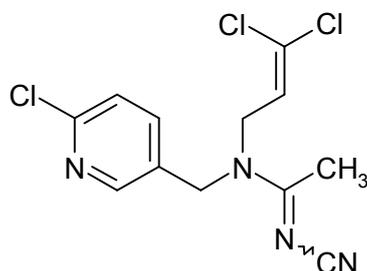
5 RMN de ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 2,38 + 2,43 (2 s, 3 H), 3,54 (m, 2 H), 4,47 (dm, 2 H), 4,65 + 4,70 (2 s, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 8,29 (m, 1 H).
 10 CL-EMS: m/z = 269,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

De forma análoga se puede sintetizar:

***N*-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(2,2-difluoroetil)etanimidamida** (analítica véase el ejemplo I-1).

15 **Procedimiento 3**

***N*-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)etanimidamida**



Ejemplo I-18

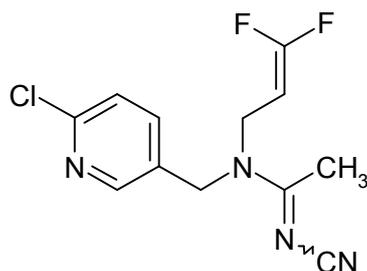
Se agitan 174 mg (0,83 mmol) de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-cianoetanimidamida en 5 ml de acetonitrilo y se añaden sucesivamente 543 mg (1,67 mmol) de carbonato de cesio, 166 mg (0,88 mmol) de 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno y 22 mg (0,08 mmol) de yoduro de cesio. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura de reflujo. Después de la concentración de la mezcla de reacción a vacío se recoge con éster etílico de ácido acético, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso 1 N, solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar la fase orgánica a vacío y purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con la mezcla eluyente éster etílico de ácido acético:ciclohexano (2:1) se obtienen 215 mg (77 % del valor teórico) de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(3,3-dicloroprop-2-en-1-il)etanimidamida.

20 RMN de ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 2,43 (s, 3 H), 4,15 (m, 2 H), 4,65 + 4,69 (2 s, 2 H), 6,00 (t, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H).
 25 CL-EM: m/z = 317,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

30 De forma análoga se puede sintetizar:

***N*-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(2,2-difluoroetil)etanimidamida** (analítica véase ejemplo I-1).

***N*-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-*N'*-ciano-*N*-(3,3-difluoroprop-2-en-1-il)etanimidamida**



Ejemplo I-19

RMN de ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 2,40 + 2,44 (2 s, 3 H), 4,03 (m, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 4,63 + 4,68 (2 s, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 8,28 (m, 1 H).

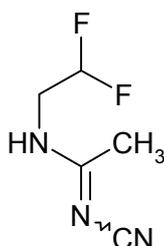
CL-EM: m/z = 285,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %)

5 **Preparación de los compuestos de partida**

Compuestos de fórmula $(\text{HN}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{R}^2)=\text{N}-\text{CN})$ (IV)

IV-1

***N*-Ciano-*N*-(2,2-difluoretil)etanimidamida**



- 10 Se agitan 8,3 g (101,9 mmol) de 2,2-difluoretanamina y 10,0 g (101,9 mmol) de éster metílico de ácido *N*-cianoetanimidacético en 100 ml de metanol durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración de la mezcla de reacción a vacío se obtienen 14,7 g (98 % del valor teórico) de *N*-ciano-*N*-(2,2-difluoretil)etanimidamida.

RMN de ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 2,27 (s, 3 H), 3,67 (m, 2 H), 5,97 (tt, 1 H), 7,03 (s a, 1 H).

- 15 CL-EM: m/z = 148,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %).

De forma análoga se pueden preparar los compuestos indicados en la tabla 2 siguiente de fórmula (IV).

Tabla 2

N.º ej.	R ¹	R ²	Datos físicos ^{a)}
IV-3	CH ₂ CHF ₂	C ₂ H ₅	δ = 1,24 (t, 3H), 2,59 (c, 2H), 3,66 (m, 2H), 5,97 (tt, 1H), 6,96 (s a, 1H); CL-EM: m/z = 162,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %).

^{a)} RMN de ^1H (CD_3CN)

Compuestos de fórmula $(\text{A}-\text{CH}_2-\text{E})$ (V, B = CH₂)

20 **Va-1**

(5,6-Dicloropiridin-3-il)metanol (E = OH, A = 5,6-dicloro-pirid-3-ilo) (R. Graf et al. *J. Prakt. Chem.* 1932, 134 177-87)

Se añaden gota a gota a 110 g (573 mmol) de ácido 5,6-dicloro-nicotínico en 250 ml de tetrahidrofurano a 0 °C 859 ml (859 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano. Se calienta

hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 3 horas. Después de enfriar hasta 0° C se alicaliniza la mezcla de reacción con solución de carbonato de potasio acuosa saturada, se evapora por rotavapor el tetrahidrofurano y se extrae el residuo varias veces con éster etílico del ácido acético. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la concentración de la fase orgánica a vacío y purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla eluyente éster etílico del ácido acético:ciclohexano (1:2) se obtienen 62 g (61 % del valor teórico) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol. RMN de ¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 3,31 (t, 1 H), 4,60 (d, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H)

De forma análoga a la prescripción del compuesto (Va-1) se preparó también el compuesto (Va-5) de la tabla 3.

10 **Va-2**

3-Bromometil-5,6-dicloropiridina (E = Br, A = 5,6-dicloro-pirid-3-il) (véase el documento WO 2000046196 A1)

Se añade a una solución de 10,60 g (59,55 mmol) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (Va-1) en 100 ml de diclorometano a 0 °C, 16,40 g (62,52 mmol) de trifetilfosfina y 11,66 g (65,50 mmol) de *N*-bromosuccinimida. Después de 2 horas se concentra la mezcla de reacción y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla eluyente éster etílico del ácido acético:ciclohexano (1:5). Se obtienen 12,4 g (86 % del valor teórico) de 3-bromometil-5,6-dicloropiridina.

RMN de ¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 4,53 (s, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

Se prepararon de forma análoga a la prescripción del compuesto (Va-2) los compuestos (Va-6) a (Va-8) de (tabla 3).

Va-4

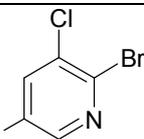
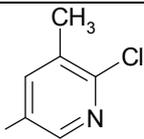
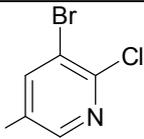
20 **6-Cloro-3-clorometil-5-fluoropiridina (E = Cl, A = 6-cloro-5-fluoro-pirid-3-ilo)**

Se hierve 1,00 g (6,87 mmol) de 6-cloro-5-fluoro-3-metilpiridina (F. L. Setliff, Organic Preparations and Procedures International 1971, 3, 217-222), 1,01 g (7,56 mmol) de *N*-clorosuccinimida y 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo) en 100 ml de clorobenceno durante 2 días a reflujo. A este respecto se incorporan después de 16 horas y 32 horas respectivamente otros 1,01 g (7,56 mmol) de *N*-clorosuccinimida y 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo). Después de lavar la mezcla de reacción con solución de sulfito de sodio acuosa saturada y solución de hidrogenocarbonato de sodio se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. La cromatografía en columna del residuo sobre gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con la mezcla eluyente éster etílico del ácido acético:ciclohexano (1:20) da 0,65 g (53 % del valor teórico) de 6-cloro-3-clorometil-5-fluoropiridina.

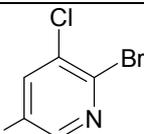
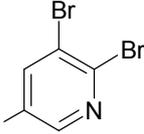
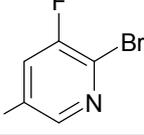
30 RMN de ¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 4,68 (s, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H)

En la siguiente tabla 3 se indican más compuestos (Va-5) a (Va-10) de fórmula (Va).

Tabla 3

E-CH ₂ -A (Va)			
N.º ej.	E	A	Datos físicos ^{a)}
Va-5	OH		3,30 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H)
Va-6	Br		2,37 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H)
Va-7	Br		4,52 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)

(continuación)

E-CH ₂ -A (Va)			
N.º ej.	E	A	Datos físicos ^{a)}
Va-8	Br		4,52 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)
Va-9	Br		4,50 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)
Va-10	Br		4,55 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,27 (s, 1H)

^{a)} RMN de ¹H (CD₃CN), δ [ppm]

Compuestos de fórmula (A-B-N(R¹))H (VI)**VI-1****5 N-[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina**

Se agitan 520 mg (2,89 mmol) de 6-cloro-3-clorometil-5-fluoropiridina (Va-4), 1,05 ml (14,44 mmol) de 2,2-difluoroetilamina y 400 µl (2,89 mmol) de trietilamina en 50 ml de acetonitrilo durante aproximadamente 48 horas a 45 °C. Se incorporan a este respecto después de aproximadamente 16 horas y 32 horas respectivamente otros 0,42 ml (5,78 mmol) de 2,2-difluoroetilamina. Después de concentrar la mezcla de reacción a vacío se recoge con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se lava con éster etílico del ácido acético. Se alcaliniza la fase acuosa con solución de hidróxido de sodio acuosa 2,5 N y se extrae varias veces con éster etílico del ácido acético. El secado de las fases orgánicas reunidas y concentración a vacío da 370 mg (57 % del valor teórico) de N-[(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetilamina.

RMN de ¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,95 (td, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 5,87 (tt, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H).

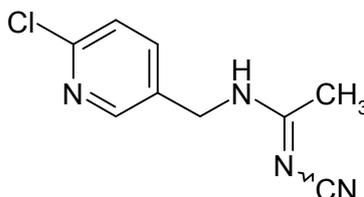
15 De forma análoga se puede sintetizar:

VI-2**N-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina**

RMN de ¹H (CD₃CN, δ, ppm) = 2,93 (td, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 5,85 (tt, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1H), 8,30 (d, 1 H).

Compuestos de fórmula (A-B-NH-C(R²)=N-CN) (IX)**20 IX-1**

N-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-N'-cianoetanimidamida (véase el documento WO 9104965 A1)



25 Se agitan 500 mg (3,51 mmol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina y 378 mg (3,86 mmol) de éster metílico del ácido N-cianoetanidoacético en 10 ml de metanol durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la concentración de la mezcla de reacción a vacío y purificación del residuo mediante recristalización en éster etílico del ácido acético/ciclohexano se obtienen 532 mg (52 % del valor teórico) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N'-cianoetanimidamida

CL-EM: *m/z* = 209,0 (M+H⁺, 100 %).

Ejemplos biológicos**Ejemplo n.º 1****Ensayo de *Myzus* (tratamiento de pulverización)**

5	Disolvente:	78	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezclan 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

10 Se pulverizan hojas de repollos chinos (*Brassica pekinensis*), que están infestadas por todos los estados de pulgón verde del melocotón (*Myzus persicae*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todos los pulgones habían muerto, 0 % significa que ningún pulgón había muerto.

15 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran una actividad \geq 80 % con una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

N.º ej. I-2, I-5, I-6, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-14, I-15, I-16, I-17, I-19, I-18

Ejemplo n.º 2**Ensayo de *Meloidogyne* (tratamiento de pulverización)**

	Disolvente:	80	partes en peso de acetona
--	-------------	----	---------------------------

20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

25 Se rellenan recipientes con arena, solución de principio activo, suspensión de larvas de huevo de *Meloidogyne incognita* y semillas de lechuga. Las semillas de lechuga germinan y se desarrollan las plantas. En las raíces se desarrollan secreciones.

Después del tiempo deseado se determina el efecto nematocida en función de la formación de secreciones en %. A este respecto 100 % significa que no se encontró secreción alguna; 0 % significa que el número de secreciones en las plantas tratadas correspondía al de los controles no tratados.

30 En este ensayo por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación con una cantidad de aplicación de 20 ppm muestran una actividad \geq 80 %:

N.º ej. I-3

Ejemplo n.º 3**Ensayo de *Phaedon* (tratamiento de pulverización)**

35	Disolvente:	78	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

40 Se pulverizan hojas de repollo chino (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después del secado se aplican larvas de escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto. 0 % significa que ninguna larva de escarabajo había muerto.

45 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran una actividad \geq 80 % con una cantidad de aplicación de 500 g/ha:

N.º ej. I-2, I-9, I-10, I-19

Ejemplo n.º 4**Bemisia tabaci (tratamiento de pulverización)**

	Disolvente:	78	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
5	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

10 Se pulverizan hojas de algodón (*Gossypium hirsutum*), a las que se aplicó larvas de mosca blanca (*Bemisia tabaci*), con una preparación de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todas las moscas blancas habían muerto. 0 % significa que ninguna mosca blanca había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran una actividad ≥ 80 % con una cantidad de aplicación de 500 g/ha: N.º ej. 1-2

15 Ejemplo n.º 5**Ensayo de *Lucilia cuprina***

Disolvente: dimetilsulfóxido

20 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se aplica a recipientes, que contienen carne de caballo, que se trató con la preparación de principio activo de la concentración deseada, larvas de *Lucilia cuprina*.

Después del tiempo deseado se determina la muerte en %. A este respecto 100 % significa que todas las larvas habían muerto; 0 % significa que ninguna larva había muerto.

25 En este ensayo por ejemplo, los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación con una cantidad de aplicación de 100 ppm muestran una actividad ≥ 80 %:

N.º ej. 1-2

Ejemplos comparativos**Ejemplo n.º 1****30 Ensayo de *Phaedon* (tratamiento de pulverización)**

	Disolvente:	78	partes en peso de acetona
		1,5	partes en peso de dimetilformamida
	Emulsionante:	0,5	partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

35 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan hojas de repollo chino (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después del secado se aplican larvas de escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

40 Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto. 0 % significa que ninguna larva de escarabajo había muerto.

Los resultados se reproducen en la tabla de más adelante.

Ejemplo n.º 2***Ctenocephalides felis*; por vía oral**

Disolvente: dimetilsulfóxido

45 A fin de preparar un preparado de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad dada

de agua. Una parte del concentrado se diluye con sangre de ternera citirrada y se prepara la concentración deseada.

- 5 Se disponen 20 pulgas adultas en ayunas (*Ctenocephalides felis*) en una cámara, que está cerrada por la parte superior e inferior con gasa. Sobre la cámara se fija un cilindro metálico, cuya parte interior está tapada con parafina. El cilindro contiene el preparado de sangre-principio activo, que puede ser captado por las pulgas a través la membrana de parafina. Mientras que la sangre se calienta hasta 37° C en la zona de la cámara de las pulgas se está a temperatura ambiente.

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todas las pulgas habían muerto. 0 % significa que ninguna pulga había muerto.

Los resultados se reproducen en la tabla de más adelante.

10 **Ejemplo n.º 3**

Ensayo de *Musca domestica*

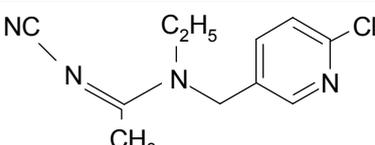
Disolvente: dimetilsulfóxido

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad dada de agua y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

- 15 Se aplican *Musca domestica Adulten* a recipientes que contienen una esponja, que se trató con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

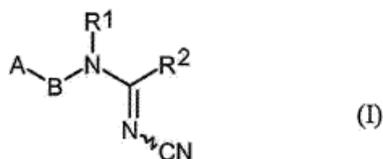
Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100 % significa que todas las moscas habían muerto. 0 % significa que ninguna mosca había muerto.

Los resultados se reproducen en la tabla siguiente (d = días).

Principio activo	N.º ej.	1. Ensayo de <i>Phaedon</i> Trat. de pulverización		2. <i>Ctenocephalides felis</i>		3. <i>Musca domestica</i>	
		g/ha	% 7 d	ppm	% 2 d	ppm	% 2 d
	I-1	20	100	100	70	100	100
	I-6					100	50
 <p>conocido del documento WO 91/04965</p>		20	0	100	30	100	0

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



5 en la que

A representa 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, representa 1*H*-pirazol-4-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 1 con metilo o etilo y en la posición 3 con cloro, representa 1*H*-pirazol-5-ilo, 3-metil-pirazol-5-ilo, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, representa isoxazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 3 con metilo, etilo, cloro o bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,5-tiadiazol-3-ilo,

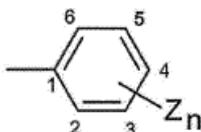
10

o en la que

A representa 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo o 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo,

o en la que

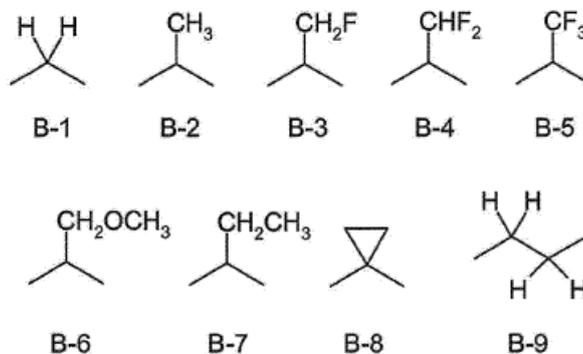
15 A representa un resto



en el que

n representa 2 o 3 y
Z representa flúor o cloro,
R¹ representa 2,2-difluoroetilo,
R² representa metilo o etilo y
B representa un resto de la serie (B-1) a (B-9)

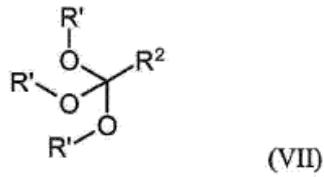
20



25 2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

A representa un resto de la serie 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-pirimid-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-bromo-isoxazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo,
R¹ representa 2,2-difluoroetilo,
R² representa metilo y
B representa metileno (-CH₂-).

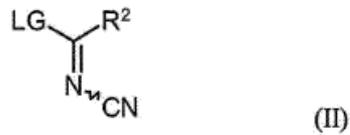
30



en la que

R² tiene el significado citado anteriormente y
R¹ representa metilo o etilo

- 5 en una primera etapa de reacción con cianamida dado el caso en presencia de diluyentes *in-situ* para dar compuestos de fórmula (II)



en la que

R² y LG tienen los significados mencionados anteriormente,

- 10 y estos entonces en una segunda etapa de reacción se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VIII)

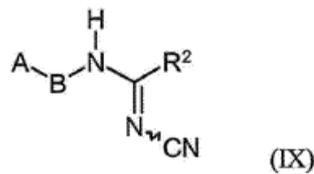


en la que

A, y B tienen los significados mencionados anteriormente,

dado el caso en presencia de un diluyente adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico para

- 15 dar compuestos de fórmula (IX),



en la que

A, B, R² tienen los significados mencionados anteriormente,

y estos entonces se hacen reaccionar en una tercera etapa de reacción con compuestos de fórmula (X)

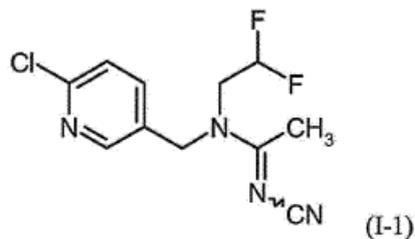
- 20 R¹-E (X)

en la que

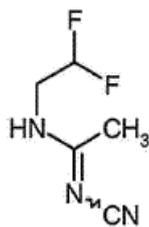
R¹ y E tienen los significados mencionados anteriormente,

dado el caso en presencia de un diluyente adecuado y dado el caso en presencia de un coadyuvante básico.

- 25 4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto de fórmula (I) el compuesto de fórmula (I-1)



5. Compuesto de fórmula (IV-1)



6. Agentes, **caracterizados por** un contenido de al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y extensores habituales y/o sustancias tensioactivas.
- 5 7. Procedimiento no terapéutico para combatir parásitos **caracterizado porque** se deja actuar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o un agente de acuerdo con la reivindicación 6 sobre los parásitos y/o su hábitat.
8. Uso de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de agentes de acuerdo con la reivindicación 6 para el combate no terapéutico de parásitos.