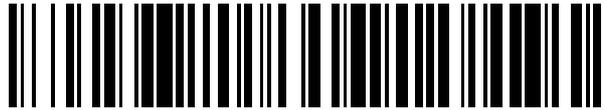


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 461**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011** **E 13157997 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016** **EP 2631235**

54 Título: **Agente de control de plagas**

30 Prioridad:

**31.08.2010 JP 2010194584**

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

**15.03.2016**

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku  
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**KAGABU, SHINZO;  
MITOMI, MASAOKI;  
KITSUDA, SHIGEKI;  
HORIKOSHI, RYO;  
NOMURA, MASAHIRO y  
ONozAKI, YASUMICHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 563 461 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

Agente de control de plagas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de amina y a agentes de control de plagas que usan los mismos.

10 **Técnica anterior**

Se han descubierto numerosos agentes de control de plagas hasta la fecha. Sin embargo, en la actualidad aún se desean nuevos pesticidas debido, por ejemplo, al problema de la resistencia a los pesticidas y a preocupaciones tales como la persistencia de los efectos de los pesticidas y la seguridad en el momento de su uso.

15 En el cultivo de arroz con cáscara en el este y sudeste de Asia en particular, como se indica en el Documento de No Patente 1, se han producido daños por cigarras que han desarrollado resistencia química a los principales insecticidas, incluyendo neonicotinoides tales como imidacloprid y pesticidas de fenilpirazol tales como fipronil. En consecuencia, se esperan agentes específicos para cigarras que han desarrollado resistencia.

20 Con respecto a los derivados de amina que contienen heterociclos, el Documento de Patente 1 describe compuestos de monoalquilamina que tienen un grupo ciano en el átomo de nitrógeno, y la actividad insecticida de tales compuestos en áfidos. Sin embargo, no se realiza ninguna divulgación específica en lo que respecta a compuestos de dialquilamina, ni se menciona nada acerca de la actividad de control en plagas distintas de áfidos.

25 El Documento de Patente 2 menciona derivados de amina que contienen un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo y tienen un grupo carboxilo en el átomo de nitrógeno, así como las actividades fungicidas y las actividades insecticidas de los mismos, pero no desvela ningún otro heterociclo.

30 En los Documentos de No Patente 2 y 3, se desvelan derivados de amina que contienen un grupo 6-cloro-3-piridilo y tienen un grupo acetilo en el átomo de nitrógeno como metabolitos o compuestos intermedios de reacción, pero no se hace ninguna mención de sus actividades de control de plagas. El Documento de No Patente 4 desvela derivados de amina que contienen un grupo 6-cloro-3-piridilo y tienen en el átomo de nitrógeno un grupo N-metilcarbamoilo o un grupo N-formilcarbamoilo, pero no hace ninguna mención a las actividades de control de plagas de los mismos.

35 El Documento de Patente 3 desvela una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillos similares a las de los compuestos de fórmula (Ie), pero se destinan a uso como herbicidas; no se hace ninguna mención al control de plagas.

40 El Documento de Patente 4 desvela la fórmula estructural de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Tabla 1, Compuesto N.º 3 en el Documento de Patente 4), pero no desvela de ningún modo nada con respecto al método de preparación. Tampoco se incluye este compuesto en las listas de los compuestos para los que se observaron actividades de control de plagas (Tablas 2 y 3 en el Documento de Patente 4).

45 El Documento de Patente 5 desvela la fórmula estructural de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Tabla 7, Ejemplo N.º 12 en el Documento de Patente 5), pero no desvela de ningún modo nada con respecto al método de preparación. Tampoco se menciona este compuesto en los ejemplos de los compuestos que tienen actividades de control de plagas que se describen en los ejemplos de trabajo.

50 El Documento de No Patente 5 desvela una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillos similares a las de los compuestos de fórmula (Ie) mencionados posteriormente, pero estos se desvelan meramente como compuestos intermedios de síntesis.

55 El Documento de Patente 6 desvela una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillos similares a los compuestos de fórmula (Ie), pero no se hace ninguna mención o sugerencia con respecto a compuestos que tienen una estructura de ácido trifluoroacético imino.

**Lista de citas**

60 [Bibliografía de patente]

[PL 1] Documento de Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Japonesa N.º 2003-26661 (JP 2003-26661 A)

[PL 2] Documento de Publicación Internacional N.º WO 2002/050035 (WO 2002-050035)

65 [PL 3] Documento de Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea N.º 432600

[PL 4] Documento de Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Japonesa N.º Hei 5-78323 (JP 5-78323)

A)

[PL 5] Documento de Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea N.º 268915

[PL 6] Documento de Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea N.º 259738

5 [Bibliografía de no patente]

[NPL 1] Pest Management Science, 64(11), 1115-1121 (2008)

[NPL 2] Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(4), 2419 (2010)

[NPL 3] Pest Management Science, 61(8), 742 (2005)

10 [NPL 4] Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 98(1), 57 (2010)

[NPL 5] Chemische Berichte, 88, 1103-8 (1955)

**Sumario de la invención**15 **Problema técnico**

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos agentes de control de plagas y de ese modo, en el campo del control de plagas, solucionar los problemas de los pesticidas existentes, tales como resistencia a los pesticidas, persistencia de los efectos de los pesticidas, y seguridad en el momento de su uso.

20 Un objetivo principal de la invención es proporcionar pesticidas que tienen efectos de control excelentes frente a la cigarra marrón del arroz, la cigarra de dorso blanco del arroz, y la cigarra marrón pequeña, las plagas de insectos principales en la actualidad en el campo del cultivo del arroz de cáscara, que tienen una alta actividad incluso frente a cigarras resistentes a los pesticidas, y que reducen los riesgos de exposición de los trabajadores a los pesticidas durante su uso, por ejemplo, en el tratamiento de suelos, el tratamiento de semillas y el tratamiento de semilleros y de ese modo se pueden usar de forma segura.

25

**Solución al problema**

30 Los inventores han llevado a cabo investigaciones exhaustivas con el fin de solucionar los problemas anteriores, como resultado de lo cual han descubierto un derivado de amina, que es N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y exhibe un punto de fusión de 155 a 158 °C en calorimetría diferencial de barrido (DSC) medido con una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min.

35 Este derivado de amina tiene excelentes actividades como agente de control de plagas.

El derivado de amina de la invención tiene picos de ángulos de difracción al menos en los siguientes ángulos de difracción (2θ) en análisis de difracción de rayos X de polvo medido usando Cu-Kα como fuente de rayos X: 8,6 ± 0,2°, 14,2 ± 0,2°, 17,5 ± 0,2°, 18,3 ± 0,2°, 19,7 ± 0,2°, 22,3 ± 0,2°, 30,9 ± 0,2°, 35,3 ± 0,2°.

40 El derivado de amina de acuerdo con la invención es un cristal.

El derivado de amina de acuerdo con la invención tiene actividad de control de plagas sobre al menos un tipo de plaga seleccionada entre el grupo que consiste en plagas agrícolas/hortícolas, plagas parásitas de animales, plagas para la salud pública, plagas molestas, plagas de grano almacenado, plagas de alimento almacenado y plagas domésticas.

45

El derivado de amina de acuerdo con la invención tiene actividad de control de plagas sobre al menos un tipo de plaga seleccionada entre el grupo que consiste en plagas de lepidópteros, plagas de hemipteros, plagas de tisanópteros, plagas de dípteros, plagas de coleópteros, pulgas y garrapatas parásitas de animales, y dirofilarias caninas.

50

El derivado de amina de acuerdo con la invención tiene actividad de control de plagas sobre al menos un tipo de plaga seleccionada entre el grupo que consiste en polilla dorso de diamante, gusano cortador común, pulgón del algodón, pulgón verde del melocotonero, cigarras marrón pequeña, cigarras marrón del arroz, cigarras de dorso blanco del arroz, saltahojas verde del arroz, mosca blanca de los invernaderos, trips occidental de las flores, chinche de hoja del arroz, chinche verde de alas marrones, escarabajo de la hoja de arroz, mosca doméstica, gorgojo acuático del arroz, y *Haemaphysalis longicornis*.

55

El derivado de amina de acuerdo con la invención tiene actividad de control de plagas sobre una plaga resistente a pesticidas. El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la invención tiene actividad de control de plagas sobre una cigarra resistente a pesticidas.

60

**Efectos ventajosos de la invención**

65 Mediante el uso de los derivados de amina de la invención, es posible llevar a cabo de forma eficaz el control de la

polilla dorso de diamante, el gusano cortador común, áfidos, cigarras delfácidos, trips y muchas otras plagas.

### Breve descripción de las figuras

- 5 [Fig. 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante un primer método de preparación.
- 10 [Fig. 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante el primer método de preparación.
- [Fig. 3] La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de análisis de difracción de rayos X de polvo en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante un segundo método de preparación.
- 15 [Fig. 4] La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante el segundo método de preparación.
- [Fig. 5] La Figura 5 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante un tercer método de preparación.
- 20 [Fig. 6] La Figura 6 es un gráfico que muestra los resultados de análisis de difracción de rayos X de polvo en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante un cuarto método de preparación.
- [Fig. 7] La Figura 7 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante el cuarto método de preparación.
- 25 [Fig. 8] La Figura 8 es un gráfico que muestra los resultados de calorimetría diferencial de barrido en los cristales de N-[1-((6-cloro-piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparados mediante un quinto método de preparación.

### 30 Descripción de realizaciones

También se desvelan sales de los derivados de amina de la invención que actúan como el principio activo en el agente de control de plagas. Estas sales son sales de adición de ácido permisibles en compuestos químicos agrícolas y ganaderos. Algunos ejemplos ilustrativos incluyen clorhidratos, nitratos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

35 El compuesto de la invención que sirve como el principio activo del agente de control de plagas de la invención es preferentemente un compuesto que tiene actividad de control (por ejemplo, una mortalidad o tasa de fulminación de insectos de al menos un 30 %, al menos un 50 %, al menos un 80 %, o un 100 %) en aplicación foliar a 500 ppm, tratamiento de empapado de suelo a 0,1 mg/plantón, o aplicación local a 2 µg/insecto (véase los ejemplos de ensayo para la invención). Alternativamente, el compuesto es el que tiene actividad de control (efecto insecticida), como se determina mediante la evaluación de movilidad de insectos, con tratamiento de inmersión de raíz a 20 µg/plantón que se describe en el Ejemplo de Ensayo 15 o en las condiciones de cultivo a aproximadamente 3 ppm que se describen en el Ejemplo de Ensayo 21.

45 En aplicación foliar, el compuesto es más preferentemente el que tiene actividad de control a una concentración inferior a 500 ppm (por ejemplo, 400 ppm, 300 ppm, 200 ppm, 100 ppm, 50 ppm, 30 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 3 ppm, 1,5 ppm, 1,25 ppm, 1 ppm, o 0,5 ppm)

50 En el tratamiento de empapado de suelo, el compuesto es más preferentemente el que tiene actividad de control a una concentración inferior a 0,1 mg/plantón (por ejemplo, 0,05 mg/plantón, 0,01 mg/plantón, 0,005 mg/plantón, o 0,002 mg/plantón).

55 En aplicación local, el compuesto es más preferentemente el que tiene actividad de control a una concentración inferior a µg/insecto (por ejemplo, 1 µg/insecto, 0,5 µg/insecto, o 0,2 µg/insecto).

En aplicación de película seca, el compuesto es más preferentemente el que tiene actividad de control a una concentración inferior a 200 ppm (por ejemplo, 100 ppm, 50 ppm, 30 ppm, o 10 ppm).

60 En tratamiento de inmersión de raíz, el compuesto es más preferentemente el que tiene actividad de control a una concentración inferior a 20 µg/plantón (por ejemplo, 10 µg/plantón, 5 µg/plantón, 2 µg/plantón, 1 µg/plantón, 0,5 µg/plantón, 0,1 µg/plantón, 0,05 µg/plantón, 0,03 µg/plantón, o 0,01 µg/plantón).

Algunos ejemplos ilustrativos de compuestos de referencia se enumeran en las Tablas 1 a 5. El Compuesto N.º 212 es el compuesto de la invención.

65

Tabla 1

Compuesto N.º	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
2	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
5	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
6	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>3</sub>
7	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
8	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
9	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
10	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
12	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
13	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	H
14	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
15	(I)	H	CN	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H
16	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
17	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	(I)
18	(I)	Me	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
19	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
20	(I)	H	COMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
21	(I)	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
22	(I)	H	COOMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
23	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
24	(I)	H	COMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
25	(I)	H	COOPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
26	(I)	H	SOOPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
27	(I)	H	COOMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
28	(I)	H	SOOMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
29	(I)	H	CHO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
30	(I)	H	COPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
31	(I)	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
32	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
33	(I)	H	PO(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
34	(I)	H	COCCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
35	fenilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
36	3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H

ES 2 563 461 T3

37	4-clorofenilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
38	fenilo	H	CN	CH <sub>2</sub>	fenilo
39	fenilo	H	COMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
40	fenilo	H	COOMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
41	3-tienilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
42	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> C≡C	H
43	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH=CH	H
44	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	fenilo
45	3-cianofenilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
46	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
47	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
48	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
49	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S-CH <sub>2</sub> -(2-furanilo)
50	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S-CH <sub>2</sub> -fenilo
51	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SOO-fenilo
52	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S-fenilo
53	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O-fenilo
54	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>
55	4-clorofenilo	H	CN	CH <sub>2</sub>	4-clorofenilo
56	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	COOMe
57	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	fenilo
58	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COO-fenilo
59	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	CN
60	(I)	H	CN	CH(Me)	CN

Tabla 2

Compuesto N.º	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
61	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCOMe
62	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
63	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCOMe
64	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
65	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COOMe
66	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub>	ciclopropilo
67	(II)	H	CN	CH (Me) CH	SCH <sub>3</sub>
68	(I)	H	CN	2-tiranileno	H
69	(I)	H	CN	2-oxiranileno	H
70	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	COOMe
71	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	ciclopropilo
72	5,6-dicloro-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>

## ES 2 563 461 T3

73	(I)	Me	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
74	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
75	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
76	(I)	H	CN	3-tetrahidrotiofenileno	H
77	(I)	H	CN	CH (Me) CH	SCH <sub>3</sub>
78	6-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
79	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>
80	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
81	(I)	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CHF	H
82	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CHF	H
83	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub>	(II)
84	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OTs
85	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSN(Et)CH <sub>2</sub> Ph
86	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSOEt
87	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSOEt
88	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSN(Me)CH <sub>2</sub> Ph
89	(I)	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CHF	H
90	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSOiPr
91	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSO-n-pentilo
92	(I)	Me	CN	CH <sub>2</sub> CHF	H
93	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSO-n-Pr
94	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSO-n-Bu
95	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
96	(I)	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
97	(I)	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
98	(I)	H	COCF <sub>2</sub> Cl	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
99	(I)	H	COCCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
100	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OTs
101	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSOEt
102	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSO-n-Pr
103	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSN (Et) CH <sub>2</sub> Ph
104	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
105	(I)	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
106	(I)	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
107	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
108	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
109	(I)	Et	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
110	(I)	Et	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H

ES 2 563 461 T3

111	(I)	Et	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
112	(I)	Et	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
113	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S-CH <sub>2</sub> -(2-imidazolilo)
114	6-trifluorometil-3-piridilo	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
115	6-trifluorometil-3-piridilo	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
116	(II)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
117	(II)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
118	(II)	Et	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
119	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH=CH	H
120	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> C≡C H	

Tabla 3

Compuesto N.º	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
121	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub>	H
122	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
123	(II)	Et	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
124	2-piridilo	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
125	(II)	Et	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub>	H
126	(II)	Et	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
127	(II)	Et	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
128	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡C	H
129	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN
130	4-trifluorometil-3-piridilo	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
131	6-trifluorometil-3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
132	4-piridilo	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
133	3-piridilo	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
134	2-piridilo	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
135	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
136	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OTs
137	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSOEt
138	(II)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSN (CH <sub>2</sub> Ph) Et
139	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S (=O) Ph
140	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
141	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
142	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SOOPh
143	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OPh
144	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
145	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
146	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H

ES 2 563 461 T3

147	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph
148	4-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
149	4-bromo-3-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
150	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
151	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
152	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C≡C	H
153	3-cloro-4-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
154	3-cloro-2-piridilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
155	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
156	(II)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
157	6-cloro-3-piridazilo	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
158	3,5-diclorofenilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
159	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CN
160	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	COOMe
161	(I)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CN <sub>2</sub>	COOH
162	4-fluorofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
163	(II)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN
164	4-metilfenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
165	6-trifluorometil-3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN
166	2-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
167	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN
168	3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
169	4-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
170	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN
171	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡C	H
172	(II)	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡C	H
173	6-fluoro-3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
174	6-bromo-3-piridilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
175	3,5-diclorofenilo	Me	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
176	3,5-diclorofenilo	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
177	fenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
178	(I)	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
179	(I)	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡C	H
180	3-clorofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H

Tabla 4

Compuesto N.º	Ar	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
181	4-clorofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
182	3-cianofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H

ES 2 563 461 T3

183	4-nitrofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
184	3,5-diclorofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C≡C	H
185	4-metilfenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
186	4-cianofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
187	4-metoxifenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
188	4-fluorofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
189	3,5-dibromofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
190	4-bromofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
191	3,5-dimetilfenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
192	3-nitrofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
193	2,4-dibromofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
194	3-nitro-5-bromofenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
195	3,5-bistrifluorometilfenilo	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
196	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
197	(II)	Me	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
198	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> OMe
199	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> SMe
200	(I)	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SCSSCH <sub>2</sub> CO-(4-metilfenilo)
201	3-tetrahidrofuranilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
202	3-tetrahidrofuranilo	H	CN	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	SMe
203	(I)	H	COPh	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
204	(I)	H	COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub>	H
205	(I)	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
206	(I)	H	CONHMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
207	(I)	H	CONMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
208	(I)	H	NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
209	(I)	H	COCCIF <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H
210	(I)	H	CN	fenileno	H
211	(I)	Me	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
245	(I)	H	COMe	CH <sub>2</sub>	CN
246	(I)	H	COCF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CN

(I): 6-cloro-3-piridilo  
(II): 5-cloro-3-tiazolilo

Tabla 5

Compuesto N.º	Ar	R <sub>1</sub>	B <sub>4e</sub>	Y
212	(I)	H	CF <sub>3</sub>	H
213	(II)	H	CF <sub>3</sub>	H
214	(I)	H	OCH <sub>3</sub>	H

215	(I)	H	CF <sub>3</sub>	5-Cl
216	(I)	H	CF <sub>3</sub>	5-F
217	(I)	H	CF <sub>3</sub>	4-Cl
218	(II)	H	CF <sub>3</sub>	5-Cl
219	(II)	H	CF <sub>3</sub>	5-F
220	(II)	H	CF <sub>3</sub>	4-Cl
221	(I)	H	CF <sub>3</sub>	3-Me
222	(I)	H	CF <sub>3</sub>	4-Me
223	(I)	H	CF <sub>3</sub>	5-Ke
224	fenilo	H	CF <sub>3</sub>	H
225	4-clorofenilo	H	CF <sub>3</sub>	H
226	3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
227	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
228	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
229	6-fluoro-3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
230	5,6-dicloro-3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
231	6-bromo-3-piridilo	H	CF <sub>3</sub>	H
232	(I)	H	CF <sub>3</sub>	4-F
233	(I)	H	CF <sub>3</sub>	3-F
234	(I)	H	CHCl <sub>2</sub>	H
235	(I)	H	CCl <sub>3</sub>	H
236	(I)	H	CH <sub>2</sub> Cl	H
237	(I)	Me	CF <sub>3</sub>	H
238	(I)	H	CHF <sub>2</sub>	H
239	(I)	H	CF <sub>2</sub> Cl	H
240	(I)	H	CHClBr	H
241	(I)	H	CHBr <sub>2</sub>	H
242	(I)	H	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H
243	2-cloro-5-pirimidinilo	H	CF <sub>3</sub>	H
244	(I)	H	CH <sub>2</sub> Br	H

El compuesto N.º 212 de la Tabla 5, N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, tiene las siguientes propiedades físicas. Estas propiedades no se han mencionado en ninguno de los documentos de la técnica anterior.

5

(a) En análisis de difracción de rayos X de polvo, el compuesto tiene picos de ángulos de difracción al menos en los siguientes ángulos de difracción (2θ): 8,6 ± 0,2°, 14,2 ± 0,2°, 17,5 ± 0,2°, 18,3 ± 0,2°, 19,7 ± 0,2°, 22,3 ± 0,2°, 30,9 ± 0,2°, 35,3 ± 0,2°.

(b) En calorimetría diferencial de barrido (DSC), el compuesto exhibe un punto de fusión de 155 a 158 °C.

10

A continuación se dan algunos ejemplos de los tipos de plagas sobre las que los agentes de control de plagas que contienen al menos uno de los compuestos de la invención de fórmula química (I) exhiben efectos de control.

Algunos ejemplos de plagas agrícolas/hortícolas incluyen plagas de lepidópteros (por ejemplo, gusano cortador

común, gusano cogollero de la col, gusano cogollero, oruga de la blanquita de la col, polilla dorso de diamante, gusano cogollero de la remolacha, taladro del tallo del arroz, gusano arrollador de hoja de hierba, oruga verde del arroz, polilla arrolladora de hoja, polilla del manzano, polilla minadora de hojas, polilla de mata oriental, plagas que pertenecen al género *Agrotis* (*Agrotis* spp.), plagas que pertenecen al género *Helicoverpa* (*Helicoverpa* spp.), y plagas que pertenecen al género *Heliothis* (*Heliothis* spp.), plagas de hemípteros (por ejemplo, áfidos (*Aphididae*, *Adelgidae*, *Phylloxeridae*) tales como el pulgón verde del melocotonero, pulgón del algodón, *Aphis fabae*, pulgón de la hoja de maíz, pulgón del guisante, pulgón de dedalera, *Aphis craccivora*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum avenae*, *Methopolophium dirhodum*, pulgón del grano, *Schizaphis graminum*, pulgón de la col, pulgón del nabo, pulgón verde de los cítricos, pulgón ceniciento, pulgón lanífero del manzano, *Toxoptera aurantii* y pulgón café de los cítricos; saltahojas tales como el saltahoja verde del arroz y el saltahoja verde del té; cigarras tales como la cigarra marrón pequeña y la cigarra de dorso blanco del arroz; chinches malolientes tales como la chinche maloliente de puntos blancos, la chinche maloliente verde de las verduras, la chinche verde de alas marrones y la chinche de hoja del arroz; moscas blancas (*Aleyrodidae*) tales como la mosca blanca de las hojas plateadas, la mosca blanca de la batata y la mosca blanca de los invernaderos; e insectos escama tales como *Pseudococcus comstocki*, la cochinilla de los cítricos, la escama blanca del melocotonero y la escama roja de California (por ejemplo, *Diaspididae*, *Margarodidae*, *Ortheziidae*, *Acleridae*, *Dactylopiidae*, *Kerridae*, *Pseudococcidae*, *Coccidae*, *Eriococcidae*, *Asterolecaniidae*, *Beesonidae*, *Lecanodiaspididae*, *Cerococcidae*), plagas de coleópteros (por ejemplo, gorgojo acuático del arroz, gorgojo de la judía adzuki, gusano de la harina amarillo, gusano de la raíz del maíz del Oeste, gusano de la raíz del maíz del Sur, escarabajo cobre, escarabajo de la soja, escarabajo pulga rayado, escarabajo de hoja de cucurbitácea, escarabajo de la patata de Colorado, escarabajo de la hoja de arroz, larvas de la polilla del manzano y escarabajos longicornios), plagas que pertenecen al orden *Acarina* (por ejemplo, el ácaro araña de dos manchas, el ácaro araña de Kanzawa y *Panonychus citri*), plagas de himenópteros (por ejemplo, moscas de sierra), plagas de ortópteros (por ejemplo, saltamontes y langostas), plagas de dípteros (por ejemplo, las moscas doméstica y minadora de hoja), plagas de tisanópteros (por ejemplo, trips del melón y trips occidental de las flores), y nematodos parásitos de plantas (el nematodo agallador, el nematodo lesionado de raíces, el nematodo de la punta blanca y el nematodo de madera de pino).

Algunos ejemplos de plagas parásitas de animales incluyen garrapata de cuerpo duro (por ejemplo, garrapata Lone Star, garrapata Gulf Coast, garrapata del ganado, garrapata de la madera Rocky Mountain, garrapata West Coast, garrapata de perro americano, *Haemaphysalis campanulata*, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis megapinna*, *Ixodes nipponensis*, *Ixodes ovatus*, garrapata de patas negras del Oeste, *Ixodes persulcatus*, garrapata común, garrapata de patas negras, *Ornithodoros moubata* y garrapata canina marrón), *Cheyletidae* spp. (por ejemplo, *Cheyletiella blackei* y *Cheyletiella yasguri*), ácaros demodex (por ejemplo, *Demodex canis* y *Demodex cati*), *Psoroptidae* spp. (por ejemplo, *Psoroptes communis*), ácaros de la sarna (por ejemplo, *Chorioptes bovis* y *Otodectes cynotis*), *Dermanyssidae* spp. (por ejemplo, *Ornithonyssus sylviarum*), ácaros parasitoides, ácaros pluma (por ejemplo, *Menacanthus cornutus* y *Pterolichus obtusis*), *Trombiculidae* spp. (por ejemplo, *Helenicula miyagawai* y *Leptotrombidium akamusi*), pulgas (por ejemplo, la pulga de gato, pulga de perro, pulga *sticktight*, pulga humana y pulga de rata Oriental), piojos masticadores (por ejemplo, piojo de perro, piojo de gallina), piojos chupadores (por ejemplo, piojo de perro, piojo chupador de perro, piojo corporal, *Pediculus humanus*, piojo público, chinche de cama común), moscas múscidas, moscas zumbadoras, moscas de establo, moscas de caballo, moscas de la arena (por ejemplo, mosca picadora de la arena), mosca tsetse, moscas tabánidas, mosquitos aedes (por ejemplo, el mosquito Tigre y mosquito de la fiebre amarilla), mosquitos culícidos (por ejemplo, *Culex pipiens pallens*), mosquitos Anopheles, mosquitos picadores, moscas negras, chinche asesina, la hormiga faraón, nematodos (por ejemplo, *Strongyloididae*, *Ancylostomatoidea*, *Strongilida* (por ejemplo, *Haemonchus contortus*, *Nippostrongylus brasiliensis*), *Trichostrongyloidea*, *Metastrongyloidea* (por ejemplo, *Metastrongylus apr*, *Anriostromylylus cantonesis*, *Aelurostrongylus abstrusus*), *Oxyuroidea*, *Haterakoidea* (por ejemplo, *Ascaridiidae galli*), *Ascaridoidea* (por ejemplo, *Anisakis simplex*, *Ascaris lumbricoides suum*, *Parascaris equorum*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*), *Spirurida* (por ejemplo, *Subuluroidea*, *Gnathostoma spinigerum*, *Physaloptea praeputialis*, *Ascarops strongylyna*, *Draschia megastoma*, *Ascaris hamulosa*, *Dracunculus medinensis*), *Filaroidea* (por ejemplo, *Dirofilaria immitis*, *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*), *Dioctophymatoidea*, *Trichinelloidea* (por ejemplo, *Trichuris vulpis*, *Trichinella spiralis*)), *Trematoda* (por ejemplo, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola* spp.), *Acanthocephala*, *Cestoda* (por ejemplo, *Pseudophyllidea* (por ejemplo, *Spirometra erinaceieuropaei*), *Ciclophyllidea* (por ejemplo, *Dipylidium caninum*)), y *Protozoa*.

Algunas plagas para la salud pública, plagas molestas, plagas de grano almacenado, plagas de alimento almacenado y plagas domésticas incluyen mosquitos (por ejemplo, el mosquito Tigre y *Culex pipiens pallens*), cucarachas (por ejemplo, la cucaracha café ahumada, *Periplaneta fuliginosa*, y la cucaracha alemana), ácaros del grano (por ejemplo, el ácaro del grano común), moscas (por ejemplo, la mosca doméstica, *Sarcophagidae* spp., moscas de la arena, mosca de la fruta pequeña y *Chironomidae* spp.), moscas negras, mosquitos picadores, insectos himenópteros (por ejemplo, hormigas tales como *Camponotus japonicas* y hormigas de fuego, y avispones tales como el avispon gigante japonés), artrópodos del orden *Isopoda* (por ejemplo, la cochinilla de la humedad, *Ligia exotica*, cochinilla bola), insectos hemípteros (por ejemplo, chinche de cama común), artrópodos del subfilo *Myriapoda* (por ejemplo, ciempiés, *Chilopoda* spp., milpiés), artrópodos del orden *Araneae* (por ejemplo, la araña cangrejo gigante), insectos coleópteros (por ejemplo, carábidos), artrópodos del orden *Collembola* (por ejemplo, *Onychiurus folsomi*), insectos del orden *Dermaptera* (por ejemplo, la tijereta gigante), insectos del orden *Orthoptera* (por ejemplo, *Stenopelmatidae* spp.), insectos del orden *Coleoptera* (por ejemplo, gorgojo de la judía adzuki, gorgojo

5 del arroz, escarabajo cadelle, escarabajo de color rojo óxido harina, escarabajo araña con marcas blancas, escarabajo del reloj de la muerte, escarabajos de corteza, escarabajos derméstidos, *Clorophorus diadema*, insectos del orden *Lepidoptera* (por ejemplo, polillas pirálidas, polillas de la ropa), *Hemipeplidae* spp., insectos del orden *Isoptera* (por ejemplo, la termita doméstica, termita de madera seca del oeste, *Odontotermes formosanus*), y el orden *Thysanura* (por ejemplo, pececillo de plata oriental).

10 De estos, los ejemplos referentes de plagas sobre las que se puede hacer un uso adecuado del agente de control de plagas de la invención incluyen plagas de lepidópteros, plagas de hemípteros, plagas de tisanópteros, plagas de dípteros, plagas de coleópteros, pulgas y garrapatas parásitas de animales, y dirofilarias caninas (por ejemplo, al menos una plaga seleccionada entre el grupo que consiste en polilla dorso de diamante, gusano cortador común, pulgón del algodón, pulgón verde del melocotonero, cigarra marrón pequeña, cigarra marrón del arroz, cigarra de dorso blanco del arroz, saltahojas verde del arroz, chinche de hoja del arroz, chinche verde de alas marrones, trips occidental de las flores, escarabajo de la hoja de arroz, gorgojo acuático del arroz, mosca doméstica, *Haemaphysalis longicomis* y dirofilaria canina). Son más preferentes las plagas de hemípteros, las plagas de coleópteros y las garrapatas de cuerpo duro. Las cigarras y la cigarra verde del arroz son especialmente preferentes.

20 Por lo tanto, los agentes de control de plagas proporcionados por la presente invención se muestran a modo de ejemplo mediante insecticidas para uso agrícola y hortícola, agentes de control para plagas molestas, agentes de control para plagas de grano almacenado/alimento almacenado, y agentes de control para plagas domésticas. Son preferentes los insecticidas para uso agrícola y hortícola, los agentes de control para parásitos internos de animales y los agentes de control para parásitos externos de animales.

25 Los agentes de control de plagas de la invención se pueden preparar usando, además de un compuesto de fórmula química (I), un vehículo adecuado para el método de uso destinado.

30 Cuando el agente de control de plagas de la invención es un agente de control de plagas agrícolas, el principio activo se mezcla generalmente con un vehículo sólido, vehículo líquido, vehículo gaseoso, tensioactivo, dispersante y otros ayudantes adecuados, y el agente se suministra en cualquier forma deseada, tal como un concentrado emulsionable, formulación líquida, concentrado de suspensión, polvo humedecible, concentrado fluido, polvo, gránulos, comprimidos, solución en aceite, aerosol o agente de ahumado.

Algunos ejemplos ilustrativos de vehículos sólidos incluyen talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra de diatomeas, vermiculita, carbón blanco y carbonato de calcio.

35 Algunos ejemplos ilustrativos de vehículos líquidos incluyen alcoholes tales como metanol, n-hexanol y etilenglicol, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona, hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano y queroseno, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y metil naftaleno, éteres tales como dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, amidas de ácido tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, aceites vegetales tales como aceite de soja y aceite de semilla de algodón, dimetilsulfóxido, y agua.

Algunos ejemplos ilustrativos de vehículos gaseosos incluyen gas propano líquido, aire, nitrógeno, dióxido de carbono y dimetil éter.

45 Algunos tensioactivos y dispersantes que se pueden usar para el fin de emulsionar, dispersar, extender, adherir y similares incluyen ésteres de ácido alquilsulfúrico, sales de ácido alquil(aril)sulfónico, éteres de polioxialquileno alquil(arilo), ésteres de polioliol, y sales de ácido ligninosulfónico

50 Algunos adyuvantes que se pueden usar para mejorar las propiedades de la formulación incluyen carboximetilcelulosa, goma arábiga, polietilenglicol y estearato de calcio.

Los vehículos, tensioactivos, dispersantes y adyuvantes anteriores se pueden usar cada uno individualmente o en combinación, según sea necesario.

55 El contenido de principio activo en la formulación anterior, aunque no se limita de forma particular, se establece por lo general de un 1 a un 75 % en peso de concentrados emulsionables, de un 0,3 a un 25 % en peso de polvos, y de un 1 a un 90 % en peso de polvos humedecibles, y de un 0,5 a un 10 % en peso de gránulos.

60 Los compuestos de fórmula química (I), las formulaciones que contienen estos compuestos, y las mezclas de estos con otros agentes de control de plagas se pueden aplicar adecuadamente, por ejemplo, a plagas de insectos, plantas, materiales de propagación de plantas (por ejemplo, semillas, follaje de plantas, raíces, plantas germinadas, y plantones), suelos, soluciones nutrientes en hidropónica, medios sólidos en hidropónica, o espacios necesarios para prevenir la infestación de plagas. Las plantas sometidas a tal aplicación incluyen cultivos modificados genéticamente.

65 Tal aplicación se puede llevar a cabo antes y después de la infestación por la plaga.

En particular, los compuestos de fórmula química (Ie), las formulaciones que contienen los mismos, y las combinaciones de estos con otros agentes de control de plagas, aplicándose en una dosis eficaz a una diana seleccionada entre el grupo que consiste en semillas, raíces, tubérculos, bulbos, rizomas, plantas germinadas, 5 plantones, suelos, soluciones nutritivas en hidropónica y medios sólidos en hidropónica, y dejando de ese modo que penetren y se transloquen en la planta, son capaces de controlar las plagas.

En los casos en los que las dianas de aplicación anteriores son las semillas, raíces, tubérculos, bulbos o rizomas de las plantas, los ejemplos preferentes del método de aplicación no se limitan de forma particular siempre que la penetración y la translocación se produzca sin obstáculos e incluyen, por ejemplo, métodos de inmersión, métodos de revestimiento de polvo, métodos de untado, métodos de pulverización, métodos de microgranulación y métodos de revestimiento de película. 10

En el caso de las semillas, algunos ejemplos del método de aplicación incluyen inmersión, revestimiento de polvo, untado, pulverización, aplicación de microgránulos, revestimiento de película y fumigación. La inmersión es un método para la inmersión de las semillas en una solución líquida del agente de control de plagas. Algunos métodos de revestimiento de polvo incluyen revestimiento de polvo seco que implica revestir el agente de control de plagas en forma de polvo sobre las semillas secas, y revestimiento de polvo húmedo que implica revestir el agente de control de plagas en forma de polvo sobre las semillas ligeramente humedecidas en agua. Otros métodos son el método de untado para aplicar el agente de control de plagas en una forma suspendida sobre la superficie de las semillas con una mezcladora, y el método de pulverización para pulverizar la misma sobre la superficie de las semillas. Algunos métodos adicionales de aplicación incluyen un método de microgranulación en el que, cuando se forman las semillas junto con una carga en microgránulos de un tamaño y forma determinados, el tratamiento se lleva a cabo por mezcla del agente de control de plagas con la carga; el método de revestimiento de película que implica el revestimiento de las semillas con una película que contiene el agente de control de plagas; y el método de fumigación que implica la desinfección de las semillas con el agente de control de plagas que se ha gasificado dentro de un recipiente cerrado. 15 20 25

En el caso de aplicación a plantas y plantones germinados, estas plantas se pueden proteger por aplicación, a través de tratamiento sistémico o parcial mediante inmersión, después de la germinación y después de la aparición del suelo, pero antes del trasplante. 30

En el caso de aplicación a semillas, raíces, tubérculos, bulbos o rizomas, una consideración adicional es plantar o sumergir las semillas, raíces, tubérculos, bulbos o rizomas durante un tiempo suficiente para permitir la penetración y translocación del agente de control de plagas. En tal caso, el tiempo y la temperatura a las que se lleva a cabo la inmersión se pueden determinar adecuadamente por el experto en la materia de acuerdo con la diana de aplicación y el tipo y la dosis de compuesto químico. Además, el tiempo de penetración y translocación no es objeto de ninguna limitación particular y puede ser, por ejemplo, 1 hora o más. La temperatura durante la penetración y la translocación es, por ejemplo, de 5 a 45 °C. 35 40

Los métodos de aplicación al suelo se muestran a modo de ejemplo mediante la aplicación del compuesto de la invención, las formulaciones que contienen el mismo, o gránulos de mezclas de los mismos con otros agentes de control de plagas, en el suelo o sobre el suelo. Los métodos de aplicación al suelo preferentes son pulverización, aplicación en banda, aplicación en surco y tratamiento del agujero de plantado. Aquí, el tratamiento de pulverización es un tratamiento superficial sobre el área superficial completa que se va a tratar, e incluye la introducción mecánica posterior en el suelo. 45

Otro método útil de tratamiento de suelos implica la aplicación mediante empapado del suelo con una solución de los compuestos de la invención, una formulación que contienen los mismos, o una mezcla de los mismos con otro agente de control de plagas que se ha emulsionado o disuelto en agua. 50

En el caso de aplicación a soluciones nutritivas en sistemas de nutricultura para la producción de verduras y plantas con flor, tales como cultivo en medio sólido, incluyendo hidropónica, cultivo de arena, la técnica de película nutritiva (NFT) y la técnica de lana de roca, es obvio que los compuestos de la invención o las formulaciones que contienen los mismos, o mezclas de estos con otros agentes de control de plagas, se pueden aplicar directamente a un medio de crecimiento de plantas artificiales que contiene vermiculita o a un medio sólido que contiene una esterilla artificial para el surgimiento de plantones. 55

En la etapa de aplicación anterior, la dosis eficaz del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, o de un compuesto de fórmula (Ie) o una sal del mismo, es preferentemente una cantidad suficiente para que el compuesto de fórmula (1) o de fórmula (Ie) penetre y se transloque en la etapa posterior de penetración y translocación. 60

Esta dosis eficaz se puede decidir adecuadamente mientras se tienen en consideración factores tales como las propiedades de compuesto, el tipo y la cantidad de la diana de aplicación, la duración de la etapa posterior de penetración y translocación, y la temperatura. Por ejemplo, en el caso de aplicación a semillas, la dosis de compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, o de compuesto de fórmula (Ie) o una sal del mismo, es preferentemente de 1 g a 10 kg, y más preferentemente de 10 g a 1 kg, por 10 kg de semilla. En el caso de 65

aplicación al suelo, la dosis del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, o del compuesto de fórmula (le) o una sal del mismo, es preferentemente de 0,1 g a 10 kg, y más preferentemente de 1 g a 10 kg, por 10 áreas de tierra cultivada. En el caso de aplicación foliar a las plantas, la dosis del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo, o del compuesto de fórmula (le) o una sal del mismo, es preferentemente de 0,1 g a 10 kg, y más preferentemente de 1 g a 1 kg, por 10 áreas de tierra cultivada.

En los casos en los que el agente de control de plagas de la invención es una gente para controlar plagas parásitas de animales, se puede suministrar, por ejemplo, en forma de una formulación líquida, un concentrado emulsionable, una formulación de goteo licuada, una pulverización, una formulación de espuma, comprimidos, gránulos, gránulos finos, un polvo, cápsulas, comprimidos, una preparación masticable, una inyección, un supositorio, una crema, un champú, un aclarado, una formulación de resina, un agente de ahumado o en forma de cebo venenoso. Es especialmente preferente suministrar en forma de una formulación líquida o una formulación líquida para goteo.

En las formulaciones líquidas, también se pueden incluir adyuvantes tales como agentes emulgentes, dispersantes, agentes de extensión, agentes humectantes, agentes de suspensión, conservantes y propelentes comunes, a lo que además se pueden incluir también agentes formadores de película habituales. Algunos tensioactivos que se pueden usar para emulsión, dispersión, extensión, adhesión y similares incluyen jabones, polioxialquilenos alquil(aril) éteres, polioxietileno alquilalil éteres, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, alcoholes superiores y sulfonatos de alquilo y arilo. Algunos ejemplos de dispersantes incluyen caseína, gelatina, polisacáridos, derivados de lignina, azúcares y polímeros solubles en agua sintéticos. Algunos ejemplos de agentes humectantes y de extensión incluyen glicerol y polietilenglicol. Algunos ejemplos de agentes de suspensión incluyen caseína, gelatina, hidroxipropil celulosa y goma arábiga. Algunos ejemplos de estabilizantes incluyen antioxidantes basados en fenol (por ejemplo, BHT, BHA), antioxidantes basados en amina (por ejemplo, difenilamina), y antioxidantes basados en organoazufre. Algunos ejemplos de conservantes incluyen p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de etilo, p-oxibenzoato de propilo y p-oxibenzoato de butilo. Los vehículos, tensioactivos, dispersantes y adyuvantes anteriores se pueden usar cada uno, según sea necesario, individualmente o en forma de combinaciones de los mismos. Además, también se pueden incluir fragancias y sinergistas. En una formulación líquida, es adecuado que el contenido de principio activo en los agentes de control de plagas de la invención sea generalmente de un 1 a un 75 % en peso.

Los vehículos usados para preparar una formulación en crema se muestran a modo de ejemplo mediante hidrocarburos no volátiles (por ejemplo, parafina líquida), grasas de lanolina añadidas a agua y aceites, ácidos grasos superiores, ésteres de ácidos grasos, aceites vegetales, aceites de silicona, y agua. Además, se pueden usar agentes emulgentes, humectantes, antioxidantes, fragancias, bórax y absorbentes de ultravioleta, cada uno individualmente o en una combinación de los mismos, según sea necesario. Algunos ejemplos de agentes emulgentes incluyen ácidos grasos de sorbitán, polioxietileno alquil éteres y ácidos grasos de polioxietileno. Un contenido de principio activo en el agente de control de plagas de la invención generalmente de un 0,5 a un 70 % en peso es apropiado para las formulaciones en crema.

En el caso de cápsulas, píldoras o comprimidos, el principio activo de la composición de la invención se divide adecuadamente y se mezcla con un líquido o un vehículo de dilución tal como almidón, lactosa o talco, además de lo cual se añaden un disgregante tal como estearato de magnesio y/o un aglutinante. Si fuera necesario, la formulación se puede conformar en comprimidos antes de su uso.

En el caso de inyecciones, la preparación se debe llevar a cabo en forma de una solución estéril. La inyección puede incluir suficiente sal o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Algunos ejemplos de vehículos que se pueden usar para preparar la inyección incluyen disolventes orgánicos tales como glicéridos, benzoato de bencilo, miristato de isopropilo, los derivados de ácidos grasos de propilenglicol y otros ésteres, y N-metilpirrolidona y glicerol formal. Un contenido de principio activo en el agente de control de plagas de la invención generalmente de un 0,01 a un 10 % en peso es apropiado en las inyecciones.

Algunos ejemplos de vehículos para preparar una formulación de resina incluyen polímeros basados en cloruro de vinilo y poliuretano. Si fuera necesario, se puede usar un plastificante tal como un éster del ácido ftálico, un éster del ácido adípico o ácido esteárico como la base para tales formulaciones. Después de amasar el principio activo en esta base, la formulación de resina se conforma tal como mediante moldeado por inyección, extrusión o moldeado a la presión aplicada. Además, mediante el paso adecuado a través de tales etapas de moldeado y corte, la formulación se puede convertir en marcas para las orejas para animales y collares de control de plagas para los animales.

Algunos ejemplos de vehículos para cebos venenosos incluyen sustancias de alimento y atrayentes (por ejemplo, harinas de cereales tales como harina de trigo y harina de maíz, almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata, azúcares tales como azúcar en grano, malta de cebada y miel, aromas de alimentos tales como glicerol, aroma de cebolla y aroma de leche, polvos basados en animales tales como polvo de gusano de seda y polvo de pescado, y diversas feromonas). Un contenido de principio activo en el agente de control de plagas de la invención generalmente de un 0,0001 a un 90 % en peso es apropiado en los cebos venenosos.

El control de la plaga se puede llevar a cabo por administración del agente de control de plagas de la invención al

cuerpo del animal diana, ya sea por vía oral o mediante inyección, o por aplicación del agente de control de plagas de la invención a la totalidad o parte de la superficie corporal del animal diana. Alternativamente, el control de la plaga también se puede llevar a cabo por revestimiento con el agente de control de plagas de la invención de los lugares donde se espera que las plagas invadan, parasiten, o se muevan.

5 El agente de control de plagas de la invención se puede usar directamente como tal, o se puede aplicar, dependiendo del caso particular, después de dilución, por ejemplo, con agua, un vehículo líquido, o un champú comercial, aclarado, alimento o cama del animal.

10 Además, los agentes de control de plagas de acuerdo con la invención se pueden usar en una mezcla con otros compuestos químicos, tales como fungicidas, insecticidas, acaricidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de plantas y fertilizantes. Los compuestos químicos que se pueden usar en la mezcla incluyen los compuestos que se enumeran en *Pesticide Manual* (13ª edición, publicado por The British Crop Protection Council) y *Shibuya Index* (13ª edición, 2008, publicado por Shibuya Index Research Group). Algunos ejemplos específicos de insecticidas, acaricidas y nematocidas incluyen compuestos de organofosfato tales como acefato, diclorvos, EPN, fenitotión, fenamifós, protiofós, profenofós, piraclofós, clorpirifós-metilo, diazinón, fostiazato y imiciafós; compuestos de carbamato tales como metomil, tiodicarb, aldicarb, oxamil, propoxur, carbaril, fenobucarb, etiofencarb, fenotiocarb, pirimicarb, carbofurano y benfuracarb; derivados de nereistoxinas tales como cartap y tiociclam; compuestos de organocloro tales como dicofol y tetradifón; compuestos piretroides tales como permetrina, teflutrina, cipermetrina, deltametrina, cihalotrina, fenvalerato, fluvalinato, etofenprox y silafluofén; compuestos de benzoil urea tales como diflubenzurón, teflubenzurón, flufenoxurón y clorfluazurón; compuestos de tipo hormonal juvenil tales como metopreno; y compuestos de tipo hormona de muda tales como cromafenozida. Algunos ejemplos de otros compuestos incluyen buprofezín, hexitiazox, amitraz, clordimeform, piridabén, fenpiroximato, pirimidifén, tebufenpirad, tolfenpirad, fluacripirim, acequinocil, ciflumetofén, flubendizmida, etiprol, fipronil, etoxazle, imidacloprid, clotianidín, tiametoxam, acetamiprid, nitenpiram, tiazcloprid, dinotefurano, pimetrozina, bifenazato, espiroclifofén, espiromesifén, flonicamid, clorfenapir, piriproxifén, indoxacarb, piridalil, espinosad, avermectín, milbemicina, cineopirafén, espinetoram, pirifluquinazón, clorantraniliprol, ciantraniliprol, espirotetramat, lepimectín, metafluminazona, pirafluprol, piriprol, hidrametilnón, triazamato, sulfoxaflor, flupiradifurona, flometoquín, compuestos organometálicos, dinitrocompuestos, compuestos de organoazufre, compuestos de urea, compuestos de triazina y compuestos de hidrazina.

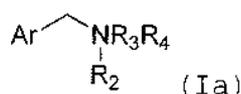
Los agentes de control de plagas de la invención también se pueden usar en una mezcla o de forma concomitante con pesticidas microbianos tales como formulaciones BT y formulaciones del virus entomopatógenos.

35 Algunos ejemplos de fungicidas que se pueden usar en una mezcla o de forma concomitante incluyen compuestos de estrobilurina tales como azoxistrobina, kresoxim-metilo, trifloxistrobina, metominostrobin y orisastrobina; compuestos de anilinoimidazolidinona tales como mepanipirim, pirimetanil y ciprodinil; compuestos de azol tales como triadimefón, bitertanol, triflumizol, metoconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, miclobutanil, ciproconazol, tebuconazol, hexaconazol, procloraz y simeconazol; compuestos de quinoxalina tales como quinometionato; compuestos de ditiocarbamato tales como maneb, zineb, mancozeb, policarbamato y propineb; compuestos de fenilcarbamato tales como dietofencarb; compuestos de organocloro tales como clorotalonil y quintozeno; compuestos de benzoimidazol tales como benomil, tiofanato de metilo y carbendazol; compuestos de fenilamida tales como metalaxil, oxadixil, ofurasa, benalaxil, furalaxil y ciprofuram; compuestos de ácido sulfónico tales como diclofluanid; compuestos de cobre tales como hidróxido de cobre y oxina de cobre; compuestos de isoxazol tales como hidroxisoxazol; compuestos de organofósforo tales como fosetil-aluminio y tolclofós-metilo; compuestos de N-halogenoalquilo tales como captán, captafol y folpet; compuestos de dicarboxiimida tales como procimidona, iprodiona y vinclozolin; compuestos de carboxianilida tales como flutolanil, mepronil, furamepir, tifulzamida, boscalid y pentiopirad; compuestos de morfolina tales como fenpropimorf y dimetomorf; compuestos de organoestaño tales como hidróxido de fentina y acetato de fentina; compuestos de cianopirrol tales como fludioxonil y fenpiclonil; y además triclazol, piroquilón, carpropamid, diclocimet, fenoxanil, ftalida, fluazinam, cimoxanil, triforina, pirifenox, fenarimol, fenpropidín, pencicurón, ferimzona, ciazofamid, iprovalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, iminocadina-albesilato, ciflufenamid, kasugamicina, validamicina, estreptomycin, ácido oxolínico, tebufloquín, probenazol, tiadinil e isotianil.

55 Métodos para sintetizar el compuesto de la invención y compuestos de referencia

(1) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Ia)

[Comp. quim. 7]



60 (en la que Ar es un grupo fenilo que puede estar sustituido, o un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede estar

sustituido; R<sub>2</sub> es un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> (en el que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno), un grupo O,O'-alquifosforilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro; R<sub>3</sub> es un grupo alquileo C<sub>1-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquenileno C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquinileno C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenileno que puede estar sustituido, o un grupo divalente heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido; y R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un carbociclilo o heterociclo de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido, un átomo de halógeno, OR<sub>5</sub>, OCOR<sub>5</sub>, OCOOR<sub>5</sub>, COR<sub>5</sub>, COOR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> (en los que R<sub>5</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo o un grupo aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con un halógeno), N-CO-OR<sub>8</sub>, N-CO-SR<sub>8</sub>, N-CS-OR<sub>8</sub>, N-CS-SR<sub>8</sub>, N-O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-OR<sub>8</sub>, O-CO-SR<sub>8</sub>, O-CS-OR<sub>8</sub>, O-CS-SR<sub>8</sub>, S-CS-OR<sub>8</sub>, S-CS-SR<sub>8</sub>, S-CO-OR<sub>8</sub>, S-CO-SR<sub>8</sub> (en los que R<sub>8</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, siendo el sustituyente un halógeno, un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquiloxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alquiltio C<sub>1-4</sub>), o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (en el que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno); con la condición de que cuando Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, R<sub>2</sub> no es un grupo alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno) se pueden obtener por reacción, por ejemplo, de un haluro, anhídrido o éster de R<sub>2</sub> (teniendo R<sub>2</sub> el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de la siguiente fórmula química (II)

[Comp. quim. 8]



(en la que Ar, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior), en presencia o en ausencia de una base.

Se pueden usar haluros de ácido carboxílico, haluros de carboalquiloxi, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquifosforilo, anhídridos carboxílicos, dicarbonatos de dialquilo, ésteres ácido carboxílico y ésteres de ácido carbónico como el haluro, anhídrido o éster de R<sub>2</sub>. Por ejemplo, es preferente el uso de cloruro de acetilo, cloroforniato de etilo, cloruro de metanosulfonilo, clorofosfato de dietilo, anhídrido trifluoroacético o formiato etilo.

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano, cloroformo o similar es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, y se lleva a cabo preferentemente en el intervalo de 20 a 50 °C.

Cuando R<sub>2</sub> en el compuesto químico (Ia) anterior es un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, el compuesto de fórmula (Ia) se puede obtener por reacción del compuesto de fórmula química (II) con un ácido carboxílico de fórmula R<sub>2</sub>-COOH (en la que R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno) en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

Se puede usar un compuesto de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como el agente de deshidratación-condensación.

5 La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente. Por ejemplo, se pueden usar amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo, sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, éteres tales como dietil éter y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, xileno y tolueno, cetonas tales como acetona y metil etil cetona, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y octano, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, clorobenceno y diclorobenceno, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso, por ejemplo, de diclorometano o cloroformo es preferente.

10 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, y se lleva a cabo preferentemente en el intervalo de 20 a 50 °C.

15 Cuando R<sub>2</sub> en la fórmula química (Ia) anterior es un grupo ciano, el compuesto de fórmula (Ia) se puede obtener por reacción del compuesto de fórmula (II) con un agente de cianación conocido, en presencia o en ausencia de una base.

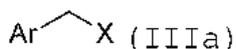
Los reactivos de cianación que se pueden usar para este fin incluyen bromuro de cianógeno, yoduro de cianógeno, 1-cianoimidazol, 1-cianobenzotriazol, y cianuro de bencenosulfonilo sustituido o sin sustituir.

20 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un acetato de metal alcalino tal como acetato sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

25 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol),  
30 cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como dietil éter o tetrahidrofurano, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo es preferente. La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 100 °C, aunque es preferente añadir el reactivo de cianación a 0 °C y  
35 aumentar gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 20 a 50 °C.

El compuesto de fórmula química (II) se puede sintetizar a partir de un compuesto de fórmula química (IIIa) o de fórmula química (IIIb) siguientes:

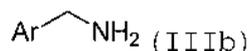
[Comp. quím. 9]



40

(en la que X es un halógeno, OTs u Oms)

[Comp. quím. 10]

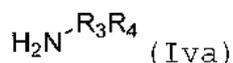


45

(en la que Ar tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior).

50 Cuando la síntesis se lleva a cabo partir del compuesto de fórmula (IIIa), el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por reacción del compuesto de fórmula (IIIa) con un compuesto de la siguiente fórmula química (IVa)

[Comp. quím. 11]



(en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente en la fórmula química (I)), en

presencia o en ausencia de una base.

- 5 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base que se usa para este fin puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

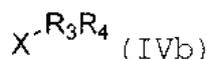
- 10 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo es preferente.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 200 °C, aunque es preferente añadir el reactivo a 0 °C, aumentar gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 20 a 50 °C, y a continuación permitir que la temperatura aumente a una temperatura mayor a medida que transcurre la reacción.

La cantidad del compuesto de fórmula (IIIa) añadida es preferentemente no más de un mol por mol del compuesto de fórmula (IVa).

- 25 En el caso de síntesis a partir del compuesto de fórmula (IIIb), el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por reacción de un compuesto de la siguiente fórmula química (IVb) con el compuesto de fórmula (IIIb)

[Comp. quim. 12]



- 30 (en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno, OTs u OMs), en presencia o en ausencia de una base.

- 35 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

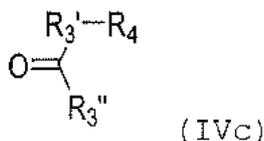
- 40 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo es preferente.

- 50 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 200 °C, aunque es preferente añadir el reactivo a 0 °C, aumentar gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 20 a 50 °C, y a continuación permitir que la temperatura aumente a una temperatura mayor a medida que transcurre la reacción.

La cantidad del compuesto de fórmula (IVb) añadida es preferentemente no más de un mol por mol del compuesto de fórmula (IIIb).

- 55 Alternativamente, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por adición de un compuesto de la siguiente fórmula (IVc), en presencia o en ausencia de un ácido, al compuesto de fórmula (IIIb) de modo que forme una imina, y a continuación llevando a cabo una reacción de reducción.

[Comp. quím. 13]



5 (En la fórmula,  $R_3'$  y  $R_3''$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R_3'$  y  $R_3''$  pueden formar conjuntamente un anillo, con las condiciones de que  $R_3'$  y  $R_3''$  no sean ambos átomos de hidrógeno y que la suma de los números de átomos de carbono de  $R_3'$  y  $R_3''$  sea menor de 7; y  $R_4$  tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior).

10 Es preferente usar un disolvente en la reacción. Algunos ejemplos ilustrativos de disolventes que se pueden usar incluyen alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol), acetonitrilo, diclorometano y dicloroetano, siendo preferente el uso de metanol o etanol.

En los casos en los que se usa un ácido, el ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, un ácido benzenosulfónico sustituido o sin sustituir, o ácido acético.

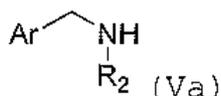
15 La reacción de reducción se puede llevar a cabo usando un agente reductor de hidruro tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico.

20 Alternativamente, la reacción de reducción se puede llevar a cabo por reacción de hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico. Algunos catalizadores metálicos que se pueden usar incluyen paladio, platino rodio, níquel y hierro.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 20 a 100 °C.

25 (2) Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la siguiente fórmula química (Va)

[Comp. quím. 14]



30 (en la que Ar y  $R_2$  tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (Ia) anterior).

Un compuesto de fórmula (Ia) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (Va) con un compuesto de fórmula  $X-R_3R_4$  (en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno), en presencia o en ausencia de una base.

35 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina. El uso de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico es preferente.

40 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahydrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo es preferente.

50

Un compuesto de fórmula (Va) se puede obtener por reacción de un haluro, anhídrido, éster o similar de fórmula R<sub>2</sub> (en la que R<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de fórmula (IIIb), en presencia o en ausencia de una base.

- 5 El haluro, anhídrido, éster o similar de fórmula R<sub>2</sub> que se usa puede ser, por ejemplo, un haluro de ácido carboxílico, un haluro de carboalquiloxi, un haluro de sulfonilo, un haluro de O,O'-alquilfosforilo, un anhídrido carboxílico, un dicarbonato de dialquilo, un éster de ácido carboxílico, un éster de ácido carbónico o un cianohaluro.

- 10 La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente, en cuyo caso se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como dietil éter o tetrahidrofurano es preferente.

- 20 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

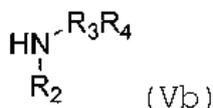
- 25 Un compuesto de fórmula (Va) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (en la que R<sub>2</sub> tiene el mismo significado que se ha definido en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de fórmula (IIIa), en presencia o en ausencia de una base.

- 30 El uso de un disolvente en la reacción es preferente, en cuyo caso se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de acetonitrilo o similar es preferente.

- 35 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

- 40 (3) Los compuestos de fórmula (Ia) también se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la siguiente fórmula química (Vb)

[Comp. quím. 15]



- 45 (en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior).

- 50 Los compuestos de fórmula (Ia) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula (Vb) con un compuesto de fórmula Ar-CH<sub>2</sub>-X (en la que Ar tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno, OTs u OMs), en presencia o en ausencia de una base.

- 55 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina. El uso de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo,

5 dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo es preferente.

10 El compuesto de fórmula (Vb) se puede obtener por reacción de un haluro, anhídrido, éster o similar de fórmula  $R_2$  (en la que  $R_2$  tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de fórmula (IVa), en presencia o en ausencia de una base.

15 Algunos ejemplos de haluros, anhídridos y ésteres de fórmula  $R_2$  que se pueden usar incluyen haluros de ácido carboxílico, haluros de carboalquiloxi, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquilfosforilo, anhídridos carboxílicos, dicarbonatos de dialquiloxi, ésteres de ácido carboxílico, ésteres ácido carbónico y haluros de cianógeno.

20 El uso de un disolvente en la reacción es preferente. Se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como dietil éter o tetrahidrofurano es preferente.

25 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

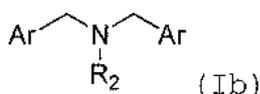
30 Alternativamente, el compuesto de fórmula (Vb) se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula  $R_2-NH_2$  (en la que  $R_2$  tiene el mismo significado que se ha definido en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de fórmula  $X-R_3R_4$  (en la que  $R_3$  y  $R_4$  tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno), en presencia o en ausencia de una base.

35 El uso de un disolvente en la reacción es preferente. Se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de acetonitrilo o tetrahidrofurano es preferente.

45 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

50 (4) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Ib) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula  $ArCH_2X$  (en la que X es un átomo de halógeno) con un compuesto de fórmula  $R_2NH_2$  (en la que  $R_2$  tiene el mismo significado que se ha definido en el compuesto químico (I) anterior), en presencia o en ausencia de una base.

[Comp. quim. 16]



55 (En la fórmula, Ar y  $R_2$  tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior.)

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de

metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

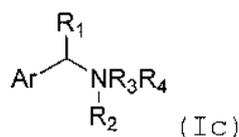
- La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción.
- 5 En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o
- 10 hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de acetonitrilo es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 200 °C, aunque es preferente añadir el reactivo de 20 a 40 °C, y llevar a cabo la reacción de 60 a 80 °C.

15

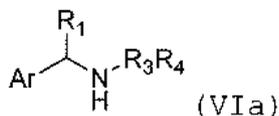
(5) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Ic)

[Comp. quím. 17]



- 20 (en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y teniendo Ar, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior) se pueden obtener por reacción de un haluro, anhídrido, éster o similar de fórmula R<sub>2</sub> (teniendo R<sub>2</sub> el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de la siguiente fórmula (VIa), en presencia o en ausencia de una base.

[Comp. quím. 18]



25

(En la fórmula, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y Ar, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior.)

- 30 Algunos ejemplos de haluros, anhídridos y ésteres de fórmula R<sub>2</sub> que se pueden usar incluyen haluros de ácido carboxílico, haluros de carboalquiloxi, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquilfosforilo, anhídridos carboxílicos, dicarbonatos de dialquilo, ésteres de ácido carboxílico y ésteres de ácido carbónico. El uso, por ejemplo, de cloruro de acetilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo, clorofosfato de dietilo, anhídrido trifluoroacético o formiato de etilo es preferente.

35

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

40

- La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo es preferente.

45

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en

el intervalo de 20 a 50 °C.

5 Cuando el resto alquilo de R<sub>2</sub> en el compuesto de fórmula (Ic) es un grupo alquil C<sub>1-6</sub> carbonilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, el compuesto de fórmula (Ic) se puede obtener por reacción de un ácido carboxílico de fórmula R<sub>2</sub>-COOH (en la que R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno) con un compuesto de la fórmula (VIa) en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

10 Se puede usar un compuesto de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como el agente de deshidratación-condensación.

15 La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente. Se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de diclorometano o cloroformo es preferente.

20 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

25 Cuando R<sub>2</sub> en el compuesto de fórmula (Ic) es un grupo ciano, el compuesto de fórmula (Ic) se puede obtener por reacción de un agente de cianación conocido con el compuesto de fórmula (IVa), en presencia o en ausencia de una base.

Algunos reactivos de cianación que se pueden usar para este fin incluyen bromuro de cianógeno, yoduro de cianógeno, 1-cianoimidazol, 1-cianobenzotriazol, y cianuro de bencenosulfonilo sustituido y sin sustituir.

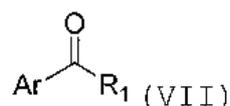
30 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base que se usa para este fin puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un acetato de metal alcalino tal como acetato sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

35 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como dietil éter o tetrahidrofurano, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo es preferente.

45 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 100 °C, aunque es preferente añadir el reactivo de cianación a 0 °C y aumentar gradualmente la temperatura hasta aproximadamente 20 a 50 °C.

50 El compuesto de fórmula (VIa) se puede obtener por adición de un compuesto de fórmula H<sub>2</sub>N-R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I)) a un compuesto de la siguiente fórmula química (VII)

[Comp. quím. 19]



(en la que R<sub>1</sub> es igual que anteriormente) en presencia o ausencia de un ácido de modo que se forme una imina, y a continuación llevar a cabo una reacción de reducción.

55 La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente. Es preferente usar un alcohol inferior tal como metanol o etanol, o diclorometano o cloroformo como disolvente, aunque también es posible el uso de acetonitrilo.

Cuando se usa un ácido, el ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, un ácido bencenosulfónico sustituido o

sin sustituir, o ácido acético.

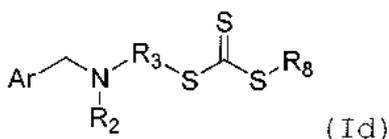
La reacción de reducción se puede llevar a cabo usando un reactivo reductor de hidruro tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico.

5 La reacción de reducción se puede llevar a cabo mediante una reacción de hidrogenación catalítica usando un catalizador metálico. Algunos catalizadores metálicos que se pueden usar incluyen paladio, platino, rodio, níquel y hierro.

10 La reacción se puede llevar a cabo una temperatura generalmente en el intervalo de 20 a 100 °C.

(6) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Id)

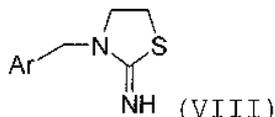
[Comp. quím. 20]



15 (en la que Ar, R<sub>2</sub> y R<sub>8</sub> tienen los mismos significados que se han definido en la fórmula química (I) anterior) se pueden obtener por reacción de disulfuro de carbono y un compuesto de fórmula R<sub>8</sub>-X (en la que R<sub>8</sub> tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno), en presencia de una base, con un compuesto de la siguiente fórmula química (VIII) que se puede sintetizar mediante un método descrito en la bibliografía (Journal of Medicinal Chemistry 42(12), 2227-2234 (1999)).

20

[Comp. quím. 21]



(En la fórmula, Ar tiene el mismo significado que se ha definido en la fórmula química (I) anterior).

25 La base que se usa para este fin puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato de cobre, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, un óxido metálico tal como óxido de cobre u óxido de magnesio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina. El uso de una base fuerte tal como t-butilato potásico es preferente.

30

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como tetrahidrofurano es preferente.

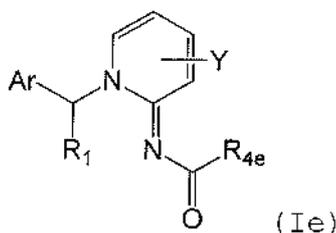
35

40

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

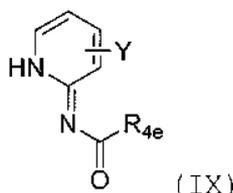
45 Un compuesto de fórmula química (Ie)

[Comp. quím. 22]



5 (en la que Ar, R<sub>1</sub>, Y y R<sub>4e</sub> son iguales a como se han definido anteriormente) se puede obtener por reacción de un compuesto de la siguiente fórmula (IX) con un compuesto de fórmula ArCH(R<sub>1</sub>)X (en la que Ar y R<sub>1</sub> son iguales a como se han definido anteriormente, y X es un halógeno, OTs u OMs), en presencia o en ausencia de una base.

[Comp. quím. 23]



(En la reacción, Y y R<sub>4e</sub> son iguales a como se han definido anteriormente).

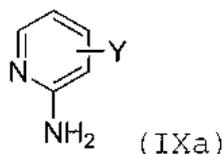
10 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

15 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo),  
 20 hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de acetonitrilo es preferente.

25 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de 0 a 200 °C, aunque es preferente añadir reactivo de 20 a 40 °C, y llevar a cabo la reacción de 60 a 80 °C.

30 Los compuestos de la fórmula química (IX) anterior se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula R<sub>4e</sub>-C(=O)X, R<sub>4e</sub>-C(=O)OC(=O)R<sub>4e</sub> o R<sub>4e</sub>C(=O)OR' (en las que X es un átomo de halógeno, OTs u OMs; R' es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sub>4e</sub> es como se ha definido anteriormente) con un compuesto de la siguiente fórmula (IXa), en presencia o en ausencia de una base.

[Comp. quím. 24]



35 (En la fórmula, Y es como se ha definido anteriormente.)

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

5 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo),  
10 hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo es preferente.

15 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

20 El compuesto de la fórmula (IX) anterior también se puede obtener por reacción de un compuesto de la fórmula (IXa) anterior con un ácido carboxílico de fórmula  $R_{4e}\text{-COOH}$  (en la que  $R_{4e}$  es igual a como se ha definido anteriormente) usando un agente de deshidratación-condensación, en presencia o en ausencia de una base.

25 Se puede usar un compuesto de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como el agente de deshidratación-condensación.

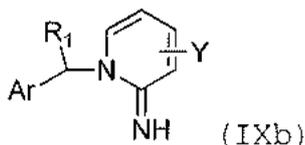
30 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

35 La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente. Por ejemplo, se pueden usar amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de diclorometano o cloroformo es preferente.

40 La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

45 Los compuestos de la fórmula (Ie) anterior se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula  $R_{4e}\text{-C(=O)X}$ ,  $R_{4e}\text{-C(=O)OC(=O)R}_{4e}$  o  $R_{4e}\text{-C(=O)OR}'$  (en las que X es un átomo de halógeno, R' es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y  $R_{4e}$  es como se ha definido anteriormente) con un compuesto de la siguiente fórmula (IXb) o una sal del mismo, en presencia o en ausencia de una base.

[Comp. quim. 25]



(En la fórmula, Ar,  $R_1$  e Y son como se han definido anteriormente.)

50 Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

55 La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido),

éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

Los compuestos de la fórmula (Ie) anterior también se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula (IXb) anterior o una sal del mismo con un ácido carboxílico de fórmula  $R_{4e}\text{-COOH}$  (en la que  $R_{4e}$  es como se ha definido anteriormente) usando un agente de deshidratación-condensación, en presencia o en ausencia de una base.

Se puede usar un compuesto de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como el agente de deshidratación-condensación.

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se lleva a cabo preferentemente usando un disolvente. Por ejemplo, se pueden usar amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de diclorometano o cloroformo es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

Los compuestos de la fórmula (IXb) anterior se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula (IXa) anterior con un compuesto de fórmula  $\text{ArCH(R}_1\text{)X}$  (en la que Ar,  $R_1$  y X son como se han definido anteriormente), en presencia o en ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato tal como carbonato potásico o carbonato sódico, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o sin sustituir tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente o usando un disolvente que no afecte a la reacción. En los casos en los que se usa un disolvente, se pueden usar disolventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua, individualmente o en forma de combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo es preferente.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente de -80 a 100 °C, aunque es preferente llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50 °C.

En los casos en los que (Ie) se sintetiza a través de (IX) a partir de un compuesto de fórmula química (IXa), o en los casos en los que (Ie) se sintetiza a través de (IXb) a partir de un compuesto de fórmula química (IXa), las reacciones se pueden llevar a cabo consecutivamente sin la retirada de (IX) o (IXb), o se puede permitir que las reacciones a partir de (IXa) a (Ie) transcurran simultáneamente en el mismo recipiente de reacción.

## Ejemplos

A continuación, la invención se describe posteriormente con mayor detalle a modo de ejemplos de trabajo, aunque la invención no se limita a los ejemplos de trabajo.

Los siguientes compuestos y ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones son compuestos de

referencia y ejemplos de referencia.

Ejemplo de Referencia 1: 2-cloro-5-[N-(2-metiltoetil)]aminometilpiridina (Compuesto 23)

5 Se disolvió 2-metiltoetilamina (3,0 g, 33 mmol) en 25 ml de dimetilformamida anhidra, después de lo cual se añadieron en este orden 5,3 g (33 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina, 1,6 g de hidruro sódico al 60 % (peso neto, 950 mg; 40 mmol), y se llevó a cabo agitación a 70 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la reacción se completó o por adición de aproximadamente 30 ml de agua en pequeñas porciones cada vez, después de lo cual la mezcla de reacción se extrajo dos veces con aproximadamente 50 ml de diclorometano.

10 La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró, y posteriormente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 → acetato de etilo → diclorometano/metanol = 1:19 → diclorometano/metanol = 1:10), para dar 4,6 g del compuesto diana (rendimiento, 64 %).

15 Ejemplo de Síntesis 1: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(2-metiltoetil)]aminometilpiridina (Compuesto 1)

Se añadió dietil éter anhidro, 4 ml, a 123 mg (1,16 mmol) de bromuro de cianógeno, y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esto se añadieron, en orden, 250 mg (1,16 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-metiltoetil)]aminometilpiridina (Ejemplo de Referencia 1) disuelto en 3 ml de dietil éter anhidro, y 95 mg (1,16 mmol) de acetato sódico, después de lo cual el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron aproximadamente 10 ml de una solución acuosa al 1 % de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se añadieron aproximadamente 20 ml de dietil éter y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase de dietil éter se lavó, en orden, con aproximadamente 10 ml de agua y aproximadamente 10 ml de ácido clorhídrico al 1 %, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para dar 209 mg del compuesto diana (rendimiento, 75 %).

20 Ejemplo de Síntesis 2: 2-cloro-5-[N-formil-N-(2-metiltoetil)]aminometilpiridina (Compuesto 29)

30 Se añadió formiato de etilo (10 ml) a 132 mg (0,61 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-metiltoetil)]aminometilpiridina (Ejemplo de Referencia 1), y el sistema se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez que la mezcla de reacción volvió a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3 → 1:1), para dar 159 mg del compuesto diana (rendimiento, 81 %).

35 Ejemplo de Síntesis 3: 2-cloro-5-[N-trifluoroacetil-N-etil]aminometilpiridina (Compuesto 21)

Una solución de 140 mg (0,67 mmol) de anhídrido trifluoroacético disuelto en 5 ml de diclorometano anhidro se añadió gota a gota con refrigeración en hielo a una solución de 120 mg (0,70 mmol) de etil-(2-cloro-5-piridilmetil)amina sintetizada mediante el método que se describe en el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2009306041 y 101 mg (1 mmol) de trietilamina disuelta en 5 ml de diclorometano anhidro. Después de la adición gota a gota, el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación la mezcla de reacción se lavó, en orden, con hidróxido sódico acuoso al 1 % enfriado en hielo, agua, ácido clorhídrico al 1 %, a continuación agua, y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, para dar 107 mg del compuesto diana (rendimiento, 78 %).

Ejemplo de Síntesis 4: 2-cloro-5-(N-ciano-N-2-isopropil)aminometilpiridina (Compuesto 15)

Se añadieron acetona (2 ml) y 1 ml de metanol a 50 mg (0,26 mmol) de 2-cloro-5-aminoetilpiridina, se añadieron 43 mg (0,52 mmol) de acetato sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadieron 30 mg (0,78 mmol) de borohidruro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se concentró, después de lo cual se añadieron acetato de etilo y agua y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró y posteriormente se purificó en una placa de TLC preparativa, para dar 17 mg de 2-cloro-5-[N-(2-isopropilaminometil)]piridina (rendimiento, 36 %).

Usando 57 mg de la 2-cloro-5-[N-(2-isopropilaminometil)]piridina resultante, se obtuvieron 54 mg del compuesto diana (rendimiento, 47 %) mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

60 Ejemplo de Síntesis 5: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(2-propargil)]aminometilpiridina (Compuesto 42)

Se disolvió 2-cloro-5-aminoetilpiridina (1,50 g, 10,6 mmol) en 10 ml de dimetilformamida anhidra, a continuación se añadieron en este orden 486 mg (peso neto, 292 mg; 12,7 mmol) de hidruro sódico al 60 % y 1,25 g (10,6 mmol) de bromuro de propargilo, y se llevó a cabo una agitación a 70 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción volvió a la temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición lenta de agua, después de lo cual la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y

posteriormente se concentró, y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 892 mg de 2-cloro-5-[N-(2-propargil)]aminometilpiridina (rendimiento, 47 %).

5 Usando 60 mg de la 2-cloro-5-[N-(2-propargil)]aminometilpiridina resultante, se obtuvieron 20 mg del compuesto diana (rendimiento, 30 %) mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

Ejemplo de Síntesis 6: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(6-cloro-3-piridilmetil)]aminometilpiridina (Compuesto 17)

10 Se suspendieron 6-cloro-3-clorometilpiridina (648 mg, 4 mmol), solución acuosa al 50 % de cianuro de amonio (100 mg), y carbonato potásico (590 mg, 5 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 40 horas. El condensado se filtró mientras estaba caliente, el filtrado se concentró, y el residuo se lavó con éter y agua. La mezcla viscosa se recrystalizó en una pequeña cantidad de metanol, para dar 28 mg de del compuesto diana.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,17 (4H, s), 7,40 (2H, d), 7,68 (2H, dd), 8,31 (2H, d),  
IR: 2207 (CN),  
MS: m/z = 293 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 7: 4-cloro-[N-ciano-N-(4-clorobencil)]aminometilbenceno (Compuesto 55)

20 El compuesto diana se obtuvo en una cantidad de 450 mg (rendimiento, 15 %) a partir de 1,61 g de cloruro de 4-clorobencilo mediante el mismo método que en el Ejemplo de Síntesis 6.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,10 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,36 (2H, d),  
MS: m/z = 291 (M+H).

25 Ejemplo de Síntesis 8: N-[1-(6-cloro-3-piridil)etil]-N-cianoetilamino (Compuesto 18)

30 Se mezclaron 6-cloro-3-acetilpiridina (1,03 g, 0,3 mmol) y una solución al 30 % de etilamina-metanol (1,0 ml) con 8 ml de cloroformo, y la mezcla se sometió a reflujo. Después de 8 horas, se añadió 1 ml de solución al 30 % de etilamina-metanol y la agitación continuó durante 12 horas a la misma temperatura. El cloroformo se retiró por destilación y el residuo se disolvió en 10 ml de metanol, a continuación se enfrió en hielo. Se añadió borohidruro sódico (1 g) en pequeñas porciones en cada ocasión, y el sistema se agitó durante una noche. El metanol se retiró por destilación, y el residuo se extrajo con acetonitrilo. El extracto se concentró a continuación a presión reducida. La extracción de acetonitrilo y la concentración a presión reducida se repitieron cada una dos veces, después de lo cual el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con NaOH acuoso al 1 %, y la fase de cloroformo se secó sobre KOH sólido. El cloroformo se retiró por destilación a presión reducida, para dar 790 mg del producto N-[1-(6-cloro-3-piridil)etil]-N-etilamina en bruto (pureza, 80 %).

35 Usando 100 mg de la N-[1-(6-cloro-3-piridil)etil]-N-etilamina en bruto obtenida de ese modo, se obtuvieron 55 mg (rendimiento, 60 %) del producto diana mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 1,25 (3H, t), 1,66 (3H, d), 2,91 (2H, m), 4,14 (1H, c), 7,37 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,30 (1H, d), IR: 2211 (CN), 2206 (CN).

Ejemplo de Síntesis 9: metilcarbonotritioato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo (Compuesto 6)

45 Se añadió t-butilato potásico (112 mg, 1 mmol) a una solución de (6-cloro-3-piridilmetil)-2-imino-1,3-tiazolidina (228 mg, 1 mmol), sintetizada mediante un método que se describe en la bibliografía (Journal of Medicinal Chemistry, 42(12), 2227 (1999)), en 15 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron 228 mg (3 mmol) de disulfuro de carbono en pequeñas porciones en cada ocasión y la agitación continuó durante 1 hora. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (142 mg, 1 mmol) y el sistema se agitó durante 2 horas. El sólido insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto diana se aisló en forma de un aceite de color amarillo a partir del residuo viscoso por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (proporción volumétrica 1:1) como el disolvente de revelado. El rendimiento fue de 130 mg (41 %).

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2,76 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d), IR: 2211 (CN).

Ejemplo de Síntesis 10: 2-cloro-5-[N-trifluorosulfonil-N-(2-propinil)]aminometilpiridina (Compuesto 152)

60 Una cantidad de 104 mg (0,58 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-propinil)]aminometilpiridina obtenida mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 5 se disolvió en 10 ml de diclorometano anhidro, se añadieron 191 µl (1,16 mmol, 326 mg) de anhídrido trifluorosulfónico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano, a continuación se lavó, en orden, con una solución acuosa al 1 % de hidróxido sódico y una solución acuosa al 1 % de ácido clorhídrico, y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:8), para dar 55 mg del compuesto diana (rendimiento, 30 %).

Ejemplo de Síntesis 11: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(ciclopropilmetil)]aminometilpiridina (Compuesto 71)

La N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida (30 mg, 0,18 ml) sintetizada mediante el método en un ejemplo comparativo se disolvió en 3 ml de dimetilformamida anhidra, se añadieron 10 mg de hidruro sódico al 60 % (peso neto, 6 mg; 0,26 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadieron en este orden 52 µg (0,57 mmol) de (clorometil)ciclopropano y 5 mg de yoduro potásico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, la reacción se detuvo por adición de una pequeña cantidad de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con ácido clorhídrico al 1 % y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 1 %, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, y se purificó en una placa de TLC preparativa (una placa de 0,5 mm; revelada con hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 18 mg del compuesto diana (rendimiento, 45 %).

Ejemplo de Síntesis 12: O-etilcarbonoditioato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)]cianamida]etilo (Compuesto 86)

Se disolvió 1,2-bis(tosiloxi)etano (8,86 g; 24,0 mmol) en 100 ml de dimetilformamida anhidra, después de lo cual se añadieron en este orden 2,00 g (12,0 mmol) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida sintetizada mediante el método de un ejemplo comparativo, 500 mg de NaH al 60 % (peso neto, 300 mg; 13,2 mmol) y 44 mg de KI, con refrigeración en hielo, y el sistema se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Después de que se completara la reacción, se añadió metanol en pequeñas porciones en cada ocasión a 0 °C, y a continuación la reacción se detuvo por adición de agua. A continuación, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico al 1 % al sistema y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 1 %, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:8 → 6:4). Cuando se recogieron y se concentraron las fracciones que contenían el compuesto diana, permanecía dimetilformamida en el concentrado. Por lo tanto, se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo y el concentrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico al 1 %, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para retirar la dimetilformamida, para dar 1,43 g de 4-metilbencenosulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)]cianamida]etilo (Compuesto 84). El rendimiento fue de un 33 %.

Se añadió acetonitrilo anhidro (3 ml) a 45 mg (0,28 mmol) de etilxantato potásico, a esto se añadió una solución de 50 mg (0,14 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)]cianamida]etilo sintetizada mediante el método descrito anteriormente disuelta en 2 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 50 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico al 1 %, y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró a presión reducida, y se purificó en una placa de TLC preparativa (una placa de 0,5 mm, extracción líquido-líquido con hexano/acetato de etilo = 2:3), para dar 23 mg del compuesto diana (rendimiento, 18 %).

Ejemplo de Síntesis 13: bencil(etil)carbamoditioato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)]cianamida]etilo (Compuesto 85)

Se disolvió bencil etil amina (55 mg, 0,41 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron 46 mg (0,41 mmol) de t-butilato potásico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadieron en este orden 49 µg (62 mg, 0,41 mmol) de disulfuro de carbono, 50 mg (0,14 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)]cianamida]etilo (Compuesto 84) sintetizado mediante el método del Ejemplo de Síntesis 12 disuelto en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro, y 5 mg de yoduro potásico, y el sistema se agitó a 40 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió una pequeña cantidad de agua para detener la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite, y el filtrado se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3), para dar 41 mg del compuesto diana (rendimiento, 72 %).

Las siguientes Tablas 6 a 9 presentan los datos espectrales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Síntesis 1 a 13 y de otros compuestos obtenidos mediante métodos similares.

En las tablas, los métodos de síntesis se refieren a los que siguen a continuación.

- A: Métodos similares a los usados en los Ejemplos de Síntesis 1 a 5 y 10
- B: Métodos similares a los usados en los Ejemplos de Síntesis 6 y 7
- C: Métodos similares al usado en el Ejemplo de Síntesis 8
- D: Métodos similares al usado en el Ejemplo de Síntesis 9
- E: Métodos similares al usado en el Ejemplo de Síntesis 11
- F: Métodos similares a los usados en los Ejemplos de Síntesis 12 y 13

ES 2 563 461 T3

Tabla 6

Compuesto N.º	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
1	A	2,40 (3H, s), 2,89 (2H, s), 3,35 (2H, s), 4,27 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2211 (CN)
2	A	1,32 (3H, t), 2,68 (2H, c), 2,87 (2H, t), 3,34 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	2211 (CN)
3	A	0,99 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,65 (2H, t), 2,86 (2H, t), 3,34 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2211 (CN)
4	A	0,97 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,92 (2H, t), 4,19 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	2209 (CN)
5	A	1,96 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,58 (2H, t), 3,11 (2H, t), 4,21 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2210 (CN)
6	E	2,76 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2211 (CN), m/z = 318 (M+H)
7	E	1,36 (3H, t), 3,30 (2H, t), 3,36 (2H, c), 3,61 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
8	E	1,02 (3H, t), 1,73 (2H, m), 3,30 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,61 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,38 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
9	E	1,37 (3H, t), 2,33 (2H, t), 3,38 (2H, c), 4,42 (2H, s), 7,51 (1H, s)	2213 (CN), m/z = 338 (M+H)
10	E	1,03 (3H, t), 1,75 (2H, c), 3,32 (2H, t), 3,36 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,42 (2H, s), 7,51 (1H, s)	2214 (CN), m/z = 352 (M+H)
11	A	3,19 (2H, t), 3,38 (3H, s), 3,61 (2H, t), 4,30 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	2212 (CN)
12	A	0,93 (3H, t), 1,39 (2H, m), 1,65 (2H, m), 2,96 (2H, t), 4,19 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	2210 (CN)
13	A	2,83 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,41 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2208 (CN)
14	A	1,30 (3H, t), 3,03 (2H, c), 4,20 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2210 (CN)
15	A	1,29 (6H, d), 3,15 (1H, sept), 4,20 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2210 (CN)
16	A	2,23 (6H, s), 2,54 (2H, t), 3,06 (2H, t), 4,26 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	2211 (CN)
17	B	1,66 (1H, m), 1,82 (2H, m), 2,20 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,17 (1H, m), 4,13 (1H, t), 7,22 (1H, m), 7,68 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57 (1H, s)	2207 (CN)
18	C	1,24 (3H, t), 1,65 (3H, d), 2,91 (2H, m), 4,13 (1H, c), 7,36 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,30 (1H, d)	2206 (CN)
19	A	1,28 (3H, t), 3,03 (2H, c), 4,32 (2H, s), 7,47 (1H, s)	2213 (CN)
20	A	1,12, 1,17 (3H, t), 2,12, 2,17 (3H, s), 3,29, 3,41 (2H, c), 4,53, 4,55 (2H, s), 7,29, 7,35 (1H, d), 7,41, 7,63 (2H, dd), 8,27 (1H, d)	1635 (C=O)
21	A	1,13, 1,26 (3H, t), 3,36, 3,44 (2H, c), 4,60, 4,61 (2H, s), 7,31, 7,38 (1H, d), 7,54, 7,61 (1H, dd), 8,28, 8,30 (1H, d)	1691 (C=O)
22	A	1,10 (3H, m), 3,25 (2H, m), 3,74 (3H, m), 4,44 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,28 (1H, m)	1702 (C=O)
24	A	2,12, 2,13 (3H, s), 2,14, 2,21 (3H, s), 2,62, 2,67 (2H, t), 3,46, 3,54 (2H, t), 4,60, 4,63 (2H, s), 7,30, 7,36 (1H, d), 7,51, 7,63 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 259 (M+H)

ES 2 563 461 T3

25	A	2,12, 2,13 (3H, s), 2,72 (3H, t), 3,57, 3,58 (3H, t), 4,58, 4,69 (2H, s), 7,07-7,43 (6H, m), 7,68 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
26	A	1,98 (3H, s), 2,44 (2H, t), 3,29 (2H, t), 4,37 (2H, s), 7,33 (1H, d), 7,56 (2H, dd), 7,63 (1H, td), 7,74 (1H, dd), 7,84 (2H, dd), 8,23 (1H, d)	m/z = 357 (M+H)
27	A	2,10 (3H, s), 2,63 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,76 (3H, m), 4,52 (2H, s), 7,30 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,30 (1H, m)	m/z = 275 (M+H)
28	A	2,07 (3H, s), 2,58 (2H, t), 3,01 (3H, s), 3,38 (2H, t), 4,42 (2H, s), 7,36 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 295 (M+H)
29	A	2,09, 2,10 (3H, s), 2,57, 2,61 (2H, t), 3,37, 3,42 (2H, t), 4,52, 4,55 (2H, s), 7,32, 7,37 (1H, d), 7,56, 7,64 (1H, dd), 8,31, 8,32 (1H, d)	m/z = 245 (M+H)
30	A	1,80 (3H, m), 2,60 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,42 (5H, m), 7,53, 7,68 (1H, dd), 8,16 (1H, d)	m/z = 321 (M+H)
31	A	2,11, 2,13 (3H, s), 2,67 (2H, t), 3,50, 3,58 (2H, t), 4,67, 4,74 (2H, s), 7,34, 7,38 (1H, d), 7,55, 7,62 (1H, dd), 8,30, 8,32 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
33	A	1,33 (6H, t), 2,06 (3H, s), 2,56 (2H, t), 3,09 (2H, m), 4,08 (4H, m), 4,26 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 353 (M+H)
34	A	2,13 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,14 (2H, t), 4,19 (2H, e), 7,44 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,47 (1H, d)	m/z = 361 (M+H)
35	A	1,26 (3H, t), 2,98 (2H, c), 4,19 (2H, s), 7,35 (5H, m)	m/z = 161 (M+H)
36	A	1,29 (3H, t), 3,02 (2H, c), 4,22 (2H, s), 7,36 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 8,56 (1H, d), 8,62 (1H, dd)	m/z = 162 (M+H)
37	A	1,27 (3H, t), 3,00 (2H, c), 4,16 (2H, s), 7,27 (2H, d), 7,35 (2H, d)	m/z = 195 (M+H)
39	A	1,12 (3H, tx2), 2,11, 2,18 (3H, s), 3,28, 3,43 (2H, t), 4,51, 4,59 (2H, s), 7,29 (5H, m)	
40	A	1,07 (3H, m), 3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,28 (5H, m)	
41	A	1,25 (3H, t), 2,99 (2H, c), 4,20 (2H, s), 7,11 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,36 (1H, m)	m/z = 167 (M+H)
42	A	2,54 (1H, t), 3,81 (2H, d), 4,30 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,39 (1H, d)	m/z = 206 (M+H)
43	A	3,62 (2H, dd), 4,19 (2H, s), 5,37 (2H, ddx2), 5,85 (1H, tdd), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 208 (M+H)
44	A	4,10 (2H, s), 4,17 (2H, a), 7,33 (6H, m), 7,65 (1H, dd), 8,23 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
45	A	1,32 (3H, t), 3,03 (2H, c), 4,23 (2H, s), 7,53 (1H, m), 7,64 (3H, m)	m/z = 186 (M+H)
46	A	1,32 (3H, t), 3,06 (2H, g), 4,31 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,68 (1H, d)	m/z = 230 (M+H)
47	A	2,14 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,25 (2H, t), 4,38 (2H, s), 7,76 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 8,72 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)

Tabla 7

Compuesto N.º	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
48	A	1,26 (3H, t), 2,56 (2H, m), 2,81 (2H, c), 3,24 (2H, t), 4,38 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,71 (1H, s)	m/z = 290 (M+H)
49	A	2,75 (2H, t), 3,05 (2H, t), 3,73 (2H, s), 4,20 (2H, s), 6,18 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,31 (1H, d)	m/z = 308 (M+H)

ES 2 563 461 T3

50	A	2,65 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,72 (2H, s), 4,11 (2H, s), 7,30 (6H, a), 7,64 (1H, dd), 8,26 (1H, d)	m/z = 318 (M+H)
51	A	3,44 (2H, m), 3,48 (2H, m), 4,23 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,61 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,91 (2H, m), 8,33 (1H, d)	m/z = 336 (M+H)
52	A	3,12 (2H, td), 3,17 (2H, td), 4,18 (2H, s), 7,31 (6H, m), 7,68 (1H, dd), 8,25 (1H, m)	m/z = 304 (M+H)
53	A	3,43 (2H, t), 4,19 (2H, t), 4,35 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,02 (1H, m), 7,31 (3H, m), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 288 (M+H)
54	A	2,01 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,50 (2H, c), 4,24 (2H, s), 5,92 (1H, s a), 7,39 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 253 (M+H)
55	B	4,08 (4H, s), 7,23 (4H, d), 7,36 (4H, d)	m/z = 291 (M+H)
57	E	2,96 (2H, t), 3,20 (2H, t), 4,07 (2H, s), 7,17 (2H, m), 7,29 (4H, m), 7,48 (1H, dd), 8,18 (1H, d)	m/z = 272 (M+H)
58	E	3,43 (2H, t), 4,98 (2H, s), 4,53 (2H, t), 7,33 (1H, d), 7,47 (1H, a), 7,60 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 8,03 (2H, m), 8,35 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
59	E	3,98 (2H, s), 4,36 (2H, s), 7,45 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,42 (1H, d)	m/z = 207 (M+H)
61	E	2,11 (3H, s), 3,28 (2H, t), 4,27 (4H, m), 7,40 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
62	E	2,25 (3H, ), 4,17 (2H, 6), 4,33 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
68	E	2,21 (1H, dd), 2,58 (1H, dd), 3,08 (2H, m), 3,32 (1H, dd), 4,31 (2H, dd), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	
69	E	2,60 (1H, dd), 2,88 (2H, m), 3,21 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 4,31 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,39 (1H, d)	
70	E	2,70 (2H, t), 3,30 (2H, t), 3,73 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	
71	E	0,27 (2H, m), 0,66 (2H, m), 1,06 (1H, m), 2,88 (2H, d), 4,26 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 222 (M+H)
72	A	2,14 (3H, s), 2,77 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,28 (2H, S), 7,87 (1H, d), 8,28 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)
73	C	1,69 (3H, d), 2,90 (3H, s), 2,77 (2H, m), 3,08 (2H, m), 4,23 (1H, c), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
74	A	2,15 (3H, s), 2,75 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,24 (2H, s), 7,51 (1H, s)	m/z = 248 (M+H)
75	A	1,27 (3H, t), 2,58 (2H, c), 2,78 (2H, t), 3,21 (2H, t), 4,42 (2H, a), 7,51 (1H, a)	m/z = 262 (M+H)
76	A	2,22 (2H, m), 2,92 (4H, m), 3,63 (1H, m), 4,26 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
77	A	1,36 (3H, d), 2,11 (3H, d), 2,62 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 3,15 (1H, a), 4,29 (1H, d), 4,32 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
78	A	2,11 (3H, S), 2,75 (2H, t), 3,21 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,00 (1H, dd), 7,89 (1H, td), 8,19 (1H, d)	m/z = 226 (M+H)
79	A	2,14 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,23 (2H, t), 4,30 (2H, s), 7,59 (1H, dd), 8,21 (1H, s)	m/z = 260 (M+H)
80	A	1,30 (3H, t), 3,01 (2H, c), 4,21 (2H, s), 7,54 (1H, d), 8,19 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)

ES 2 563 461 T3

81	A	3,60, 3,68, 3,70 (2H, dtx2), 4,60, 4,69 (2H, tx2), 4,77, 4,78 (2H, sx2), 7,33, 7,39 (1H, dx2), 7,55, 7,63 (1H, ddx2), 8,30, 8,33 (1H, dx2)	m/z = 285 (M+H)
82	A	3,30 (2H, dt), 4,31 (2H, s), 4,31-4,73 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 214 (M+H)
83	E	4,18 (2H, s), 4,32 (2H, s), 7,40 (1H, d), 7,48 (1H, s) 7,69 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 299 (M+H)
84	E	2,47 (3H, s), 3,31 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,23 (2H, s), 7,37 (3H, m), 7,68 (1H, dd), 7,79 (2H, d), 8,30 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
85	F	1,22 (3H, tx2), 3,36 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 3,71 (2H, c), 4,02 (2H, c), 4,28, 4,32 (2H, sx2), 4,94, 5,31 (2H, sx2), 7,32 (6H, m), 7,74 (1H, m), 8,38 (1H, m)	m/z = 405 (M+H)
86	F	1,42 (3H, t), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,28 (2H, s), 4,63 (2H, c), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
88	F	3,25, 3,47 (3H, sx2), 3,36 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 4,29, 4,32 (2H, sx2), 4,98, 5,33 (2H, sx2), 7,18-7,37 (6H, m), 7,73 (2H, m), 8,41 (1H, m)	m/z = 391 (M+H)
89	C	1,74 (3H, m), 3,19 (1H, a), 3,37-3,82 (1H, m), 4,31-4,66 (2H, m), 5,33 (1H, m), 7,37 (1H, dx2), 7,57, 7,70 (1H, ddx2), 8,35, 8,38 (1H, dx2)	m/z = 299 (M+H)
90	F	1,39 (6H, d), 3,30-3,40 (4H, m), 5,73 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
91	F	0,92 (3H, t), 1,37 (4H, m), 1,79 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,29 (2H, s), 4,57 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 358 (M+H)
92	C	1,70 (3H, d), 3,22 (2H, m), 4,29 (1H, c), 4,64 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
93	F	1,00 (3H, t), 1,38 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,29 (2H, s), 4,53 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
94	F	0,96 (3H, t), 1,41 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,31 (2H, t), 3,38 (2H, t), 4,28 (2H, a), 4,58 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
95	A	3,68, 3,76 (2H, tdx2), 4,78, 4,88 (2H, sx2), 5,85-6,15 (1H, m), 7,52, 7,56 (1H, sx2)	m/z = 309 (M+H)
96	C	1,73 (3H, d), 3,16, 3,49 (2H, mx2), 5,27, 5,37 (1H, cx2), 7,33, 7,40 (1H, dx2), 7,56, 7,70 (1H, dx2), 8,36 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
97	A	3,60, 3,71 (2H, tdx2), 4,79 (2H, s), 5,85-6,18 (1H, m), 7,36, 7,40 (1H, dx2), 7,53, 7,60 (1H, ddx2), 8,30, 8,36 (1H, dx2)	m/z = 303 (M+H)

Tabla 8

Compuesto N.º	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
98	F	3,59, 3,87 (2H, tdx2), 4,76, 4,85 (2H, Sx2), 5,86-6,17 (1H, m), 7-37, 7,41 (1H, dx2), 7,55, 7,62 (1H, dx2), 8,31, 8,32 (1H, sx2)	m/z = 319 (M+H)
99	A	3,59 (2H, m), 5,11 (2H, m), 6,10 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,60 (1H, d), 8,32 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
100	F	2,03 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,09 (2H, t), 4,12 (2H, t), 4,18 (2H, m), 7,38 (3H, m), 7,70 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 8,33 (1H, d)	m/z = 380 (M+H)
101	F	1,43 (3H, t), 2,10 (2H, m), 3,10 (2H, t), 3,20 (2H, t), 4,21 (2H, s), 4,66 (2H, c), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
102	F	1,00 (2H, t), 1,83 (2H, c), 2,11 (2H, c), 3,09 (2H, t), 3,19 (2H, t), 4,21 (2H, s), 4,55 (2H, t), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
103	F	1,25 (3H, m), 2,12 (2H, m), 3,06, 3,12 (2H, tx2), 3,36, 3,40 (2H, tx2), 3,71, 4,05 (2H, cx2), 4,19, 4,23 (2H, sx2), 4,94, 5,33 (2H, sx2), 7,33 (7H, m), 7,72 (1H, m), 8,33 (1H, m)	m/z = 419 (M+H)

ES 2 563 461 T3

104	A	3,58 (2H, m), 4,67 (2H, m), 5,77-6,07 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	
105	C	1,01, 1,17 (3H, tx2), 1,72 (3H, dx2), 3,02-3,54 (2H, m), 5,28, 5,38 (1H, cx2), 7,34, 7,38 (1H, dx2), 7,57, 7,66 (1H, ddx2), 8,37 (1H, m)	m/z = 281 (M+H)
107	C	1,02 (3H, t), 1,72 (3H, d), 3,28 (2H, m), 5,26 (1H, c), 7,37 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,44 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
108	C	1,70, 1,75 (3H, dx2), 3,16-3,58 (2H, m), 5,30 (1H, c), 5,61-5,96 (1H, m), 7,38, 7,41 (1H, dx2), 7,73 (1H, dd), 8,41, 8,44 (1H, dx2)	m/z = 353 (M+H)
109	C	1,01 (3H, m), 2,03, 2,24 (2H, mx2), 3,32, 3,72 (2H, mx2), 5,03 (1H, c), 5,60-6,20 (1H, m), 7,37, 7,41 (1H, dx2), 7,60, 7,76 (1H, ddx2), 8,39 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
110	C	0,97 (3H, t), 2,04-2,32 (2H, m), 3,30-3,60 (2H, m), 5,72-6,00 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,72 (1H, m), 8,44 (1H, s)	m/z = 367 (M+H)
111	C	1,02 (3H, m), 2,00-2,30 (2H, m), 3,14-3,38 (2H, m), 4,94-5,12 (1H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,60-7,76 (1H, m), 8,38 (1H, m)	m/z = 295 (M+H)
112	C	0,98, 1,05 (3H, t), 2,06, 2,24 (2H, mx2), 3,32 (2H, m), 4,90 (1H, c), 7,38 (1H, d), 7,75 (1H, m), 8,45 (1H, s)	m/z = 331 (M+H)
114	C	1,03 (3H, t), 1,78 (3H, d), 3,20-3,45 (2H, m), 5,32 (1H, c), 7,73 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,82 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
115	C	1,03, 1,23 (3H, tx2), 1,78 (3H, dx2), 3,00-3,60 (2H, m), 5,34 (1H, c), 7,69, 7,73 (1H, dx2), 7,80, 7,88 (1H, dx2), 8,70, 8,71 (1H, dx2)	m/z = 315 (M+H)
119	E	3,63 (2H, d), 4,33 (2H, s), 5,38 (2H, m), 5,83 (1H, m), 7,47 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)
120	E	2,55 (1H, t), 3,83 (2H, d), 4,46 (2H, s), 7,55 (1H, s)	m/z = 212 (M+H)
121	E	2,86 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,50 (1H, s)	m/z = 188 (M+H)
122	E	0,98 (3H, t), 1,69 (2H, m), 2,95 (2H, t), 4,33 (2H, s), 7,49 (1H, s)	m/z = 216 (M+H)
124	C	0,95 (3H, m), 1,73 (3H, d), 3,47 (2H, m), 5,22 (1H, m), 7,25 (2H, m), 7,71 (1H, td), 8,58 (1H, d)	m/z = 283 (M+H)
128	A	2,50 (1H, t), 4,23 (2H, m), 4,71 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
129	A	3,96 (2H, m), 4,55 (2H, m), 7,44 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	m/z = 314 (M+H)
130	A	1,23 (3H, tx2), 3,49 (2H, cx2), 4,86 (2H, sx2), 7,56 (1H, dx2), 8,58 (1H, sx2), 8,74 (1H, dx2)	m/z = 301 (M+H)
131	A	1,20 (3H, t), 3,42 (2H, m), 4,64 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,70 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
132	C	1,04, 1,16, 1,31 (3H, tx3), 1,70 (3H, dx2), 2,90-3,58 (2H, m), 5,25, 5,40 (1H, cx2), 7,22, 7,34 (2H, dx2), 8,60, 8,65 (2H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
133	C	0,97, 1,10 (3H, tx2), 1,73 (3H, d), 3,07-3,52 (2H, m), 5,32, 5,52 (1H, cx2), 7,34 (1H, m), 7,62, 7,70 (1H, dx2), 8,56, 8,60 (1H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
134	C	0,92, 1,08 (3H, tx2), 1,71 (3H, d), 3,18-3,58 (2H, m), 5,28, 5,53 (1H, cx2), 7,20-7,36 (2H, m), 7,69 (1H, m), 8,57, 8,62 (1H, dx2)	m/z = 247 (M+H)
135	A	2,94 (3H, s), 4,52 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 289 (M+H)
136	E	2,47 (3H, s), 3,33 (2H, t), 4,22 (2H, t), 4,39 (2H, s), 7,38 (2H, d), 7,48 (1H, s), 7,81 (2H, d)	m/z = 372 (M+H)

ES 2 563 461 T3

137	F	1,43 (3H, t), 3,37 (4H, m), 4,43 (2H, s), 4,67 (2H, c), 7,51 (1H, s)	m/z = 322 (M+H)
138	F	1,26 (3H, t), 3,40 (2H, tx2), 3,60 (2H, tx2), 3,74, 4,06 (2H, cx2), 4,43, 4,48 (2H, sx2), 4,95, 5,30 (2H, sx2), 7,20-7,40 (5H, m), 7,53, 7,56 (1H, sx2)	m/z = 411,0286 (M+H)
139	A	2,70 (3H, a), 2,97 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,51 (2H, m), 4,31 (2H, dd), 7,40 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,40 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
140	A	1,53 (6H, d), 4,24 (1H, m), 4,54 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,81 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
141	A	0,83 (3H, t), 1,22 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,28 (2H, m), 4,61 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,34 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
142	A	3,23 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,24-7,83 (7H, m), 8,32 (1H, d)	m/z = 443 (M+H)
143	A	3,70 (2H, m), 4,11 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,81 (2H, m), 7,26 (1H, d), 7,34 (3H, m), 7,75 (1H, d), 8,41 (1H, s)	m/z = 395 (M+H)
144	A	1,16 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	m/z = 303 (M+H)
145	A	0,84 (3H, t), 1,53 (2H, m), 3,25 (2H, t), 4,55 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
146	A	3,99 (2H, a), 4,72 (2H, m), 5,22 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 5,71 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,29 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
147	A	4,44 (4H, m), 7,18 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,33 (2H, m), 7,53 (1H, dd), 8,03 (1H, d)	m/z = 365 (M+H)
148	A	1,30 (3H, t), 3,05 (2H, c), 4,21 (2H, s), 7,00 (1H, dd), 7,86 (1H, td), 8,18 (1H, d)	m/z = 180 (M+H)
149	A	1,29 (3H, t), 3,02 (2H, c), 4,18 (2H, s), 7,53 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 240 (M+H)

Tabla 9

Compuesto N.º	Método de síntesis	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
150	A	2,15 (6H, s), 3,36 (2H, t), 4,60 (4H, m), 7,38 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
151	A	1,04 (3H, t), 3,37 (2H, c), 4,52 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d)	m/z = 401 (M+H)
152	A	2,07 (1H, t), 2,43 (2H, m), 3,48 (2H, t), 4,69 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
153	A	1,32 (3H, t), 3,06 (2H, c), 4,21 (2H, s), 7,23 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 8,42 (1H, d)	m/z = 196 (M+H)
154	A	1,30 (3H, t), 3,14 (2H, c), 4,31 (2H, s), 7,30 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,72 (1H, dd)	m/z = 196 (M+H)
155	A	3,29 (3H, s), 3,45 (4H, m), 4,68 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
157	A	1,17, 1,31 (3H, tx2), 3,48, 3,63 (2H, cx2), 7,52 (1H, d), 7,60 (1H, d)	m/z = 268 (M+H)
158	A	1,30 (3H, t), 3,01 (2H, c), 4,13 (2H, s), 7,23 (2H, s), 7,35 (1H, e)	m/z = 229 (M+H)
159	A	2,58 (2H, m), 3,61 (2H, t), 4,52 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)

ES 2 563 461 T3

160	A	3,75 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,71 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,29 (1H, d)	m/z = 347 (M+H)
161	A	4,03 (2H, m), 4,74 (2H, m), 7,40 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,31 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
163	A	4,26 (2H, m), 4,82 (2H, m), 7,63 (1H, a)	m/z = 320 (M+H)
165	A	4,02 (2H, a), 4,84 (2H, m), 7,79 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 8,78 (1H, d)	m/z = 348 (M+H)
167	A	4,20 (2H, m), 4,64 (2H, m), 7,58 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
170	C	1,90 (3H, d), 3,83 (1H, d), 4,27 (1H, d), 5,42 (1H, c), 7,43 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 8,47 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)
171	C	1,86 (3H, d), 2,28 (1H, t), 3,78 (1H, d), 4,17 (1H, d), 5,34 (1H, c), 7,37 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,47 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
172	A	2,51 (1H, t), 4,25 (2H, m), 4,81 (2H, m), 7,56 (1H, s)	m/z = 319 (M+H)
176	A	1,62 (3H, t), 3,40 (2H, m), 4,03 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,36 (1H, d)	m/z = 335 (M)
177	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,57 (2H, m), 7,38 (5H, m)	
178	A	1,10 (3H, m), 3,31 (2H, a), 3,81 (2H, m), 4,43 (2H, a), 7,38 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,33 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
179	A	2,51 (1H, t), 3,97 (4H, m), 4,52 (2H, s), 7,37 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 8,37 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
180	A	1,14 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,34 (3H, m)	m/z = 301 (M)
181	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,30 (2H, d), 7,36 (2H, d)	m/z = 301 (M)
182	A	1,15 (3H, m), 3,39 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,67 (3H, m)	m/z = 292 (M)
183	A	1,16 (2H, t), 3,42 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,54 (2H, d), 8,27 (2H, d)	m/z = 312 (M)
184	A	2,50 (1H, t), 4,00 (2H, m), 4,65 (2H, m), 7,27 (2H, m), 7,38 (1H, m)	m/z = 345 (M)
185	A	1,11 (3H, t), 2,36 (3H, t), 3,34 (2H, m), 4,49 (2H, m), 7,20 (2H, d), 7,24 (2H, d)	m/z = 281 (M)
186	A	1,14 (3H, t), 3,39 (2H, m), 4,62 (2H, m), 7,48 (2H, d), 7,69 (2H, d)	m/z = 292 (M)
187	A	1,11 (3H, t), 3,34 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,40 (2H, m), 6,88 (2H, d), 7,26 (2H, d)	m/z = 297 (M)
188	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,51 (2H, m), 7,07 (2H, m), 7,33 (2H, m)	m/z = 285 (M)
189	A	1,16 (3H, t), 3,40 (2H, m), 4,50 (2H, m), 7,43 (2H, d), 7,66 (1H, d)	
190	A	1,12 (3H, t), 3,36 (2H, m), 4,56 (2H, m), 7,24 (2H, d), 7,52 (2H, d)	m/z = 345 (M)
191	A	1,12 (3H, t), 2,32 (6H, s), 3,36 (2H, m), 4,51 (2H, m), 6,94 (2H, s), 6,97 (1H, s)	m/z = 295 (M)
192	A	1,17 (3H, t), 3,42 (2H, m), 4,63 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,22 (1H, d)	m/z = 312 (M)
193	A	1,17 (3H, t), 3,43 (2H, m), 4,62 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, dd), 7,74 (1H, d)	m/z = 423 (M)

194	A	1,92 (3H, t), 3,45 (2H, m), 4,60 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s)	m/z = 390 (M)
195	A	1,19 (3H, t), 3,43 (2H, m), 4,68 (2H, m), 7,81 (2H, s), 7,89 (1H, s)	m/z = 403 (M)
196	E	3,32 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,76 (3H, s), 4,19 (2H, a), 4,27 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,35 (1H, d)	1740 (C=O), 2212 (CN)
198	E	3,32 (2H, t), 3,40 (3H, s), 3,63 (2H, t), 4,28 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2212 (CN)
199	E	2,22 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, s), 7,39 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,36 (1H, d)	2212 (CN)
200	E	2,44 (3H, s), 3,31 (2H, t), 3,62 (2H, t), 4,26 (2H, s), 4,89 (2H, s), 7,30 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,90 (2H, d), 8,34 (1H, d)	1684 (C=O), 2211 (CN)
201	A	1,29 (3H, t), 1,63 (1H, m), 2,13 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,99 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,76 (1H, c), 3,87 (2H, m)	2209 (CN)
202	A	1,64 (1H, m), 2,15 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,04 (2H, m), 3,24 (2H, t), 3,69 (1H, dd), 3,76 (1H, c), 3,86 (2H, m)	2207 (CN)
203	A	1,12 (3H, m), 3,25 (2H, m), 4,56 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,75 (1H, m), 8,37 (1H, m)	1632, 1456, 1388
204	A	1,16, 1,24 (3H, tx2), 3,31, 3,45 (2H, cx2), 4,58, 4,66 (2H, sx2), 6,16 (2H, td), 7,31, 7,36 (1H, dx2), 7,56, 7,61 (1H, ddx2), 8,30 (1H, d)	
205	A	1,14 (3H, t), 3,23 (2H, c), 4,48 (2H, s), 5,08 (2H, s a), 7,29 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,27 (1H, s)	
206	A	1,13 (3H, t), 2,83 (3H, a), 3,20 (2H, c), 4,44 (1H, s a), 4,49 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 8,27 (1H, s)	
207	A	1,14 (3H, t), 2,84 (6H, s), 3,14 (2H, m), 4,29 (2H, s), 7,25 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,30 (1H, s)	
208	A	1,19 (3H, t), 3,85 (2H, c), 5,06 (2H, a), 7,35 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,27 (1H, d)	m/z = 216 (M;H)
211	C	1,70 (3H, d), 2,81 (3H, s), 5,33 (1H, c), 7,38 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,41 (1H, d)	1463, 1380, 1237

**Ejemplo de Síntesis 14: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 212)**

- 5 (1) Se disolvió 2-aminopiridina en una cantidad de 25 g (270 mmol) en 200 ml de diclorometano anhidro, se añadieron 41 ml (30 g, 300 mmol) de trietilamina, y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 38 ml (57 g, 270 mmol) de anhídrido trifluoroacético durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 100 ml de agua en hielo y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se transfirió a continuación a un embudo de decantación y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se lavó dos veces con 150 ml de agua, se lavó dos veces con 150 ml de una solución acuosa al 1 % de HCl, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para dar 36 g de 10 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1 H)-iliden)acetamida (rendimiento, 71 %).
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 7,20 (1H, ddd), 7,83 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, d), 10,07 (1H, s a),  
 15 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 115,3, 115,5 (c), 121,6, 139,1, 147,9, 149,5, 155,3 (c),  
 MS: m/z = 191 (M+H).
- (2) Se disolvió 2-cloro-5-clorometilpiridina en una cantidad de 20 g (126 mmol) en 200 ml de acetonitrilo anhidro, a continuación se añadieron 24 g (126 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida mediante el método anterior y 21 g (151 mmol) de carbonato potásico y se llevó a cabo un calentamiento reflujo durante 6 horas, seguido de 10 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió dietil éter al concentrado para efectuar la cristalización, y los cristales resultantes se recogieron por filtración, y a continuación se lavaron exhaustivamente con dietil éter y agua. Los cristales obtenidos de ese modo se secaron a 60 °C y presión reducida durante 1 hora, para dar 26 g del compuesto diana (rendimiento, 66 %).
- 20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m),

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 53,8, 115,5, 117,2 (c), 122,1, 124,7, 130,0, 139,2, 140,0, 142,5, 149,7, 151,8, 158,9, 163,5 (c),

5 MS: m/z = 316 (M+H).

(3) Análisis de los cristales por difracción de rayos X de polvo

En el análisis de difracción de rayos X de polvo, la medida se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato: RINT-2200 (Rigaku Corporation)

10 Rayos X: Cu-Kα (40 kV, 20 mA)

Intervalo de barrido: 4 a 40°

Anchura de muestreo: 0,02°

Velocidad de barrido: 1°/min.

15 Los resultados se dan a continuación (Figura 1).

Ángulos de difracción (2θ): 8,7°, 14,2°, 17,5°, 18,3°, 19,8°, 22,4°, 30,9°, 35,3°.

(4) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

20 En la calorimetría diferencial de barrido, la medida se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato: DSC-60

Celda de muestra: aluminio

Intervalo de temperatura: 50 a 250 °C (velocidad de aumento de temperatura, 10 °C/min).

25

Los resultados se muestran en la Figura 2.

(5) Además, se obtuvieron cristales similares mediante el uso de los métodos descritos en los apartados (i) a (iv) posteriores (métodos de preparación segundo a quinto) para llevar a cabo la recristalización. Los cristales resultantes se sometieron a análisis de difracción de rayos X de polvo y calorimetría diferencial de barrido en las mismas condiciones de medida que se han indicado anteriormente.

30

(i) Segundo método de preparación

Se añadieron aproximadamente 25 ml de hexano y aproximadamente 25 ml de acetato de etilo al Compuesto 212 (700 mg) y la mezcla se calentó a 65 °C en un baño de agua caliente, para efectuar una disolución completa. La solución volvió lentamente a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de una solución 95:5 de hexano y acetato de etilo. Los cristales lavados se colocaron en un desecador y se secaron durante 2 horas a presión reducida, para dar 349 mg de cristales de color blanco.

40

Los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo fueron los que siguen a continuación (Figura 3).

Ángulo de difracción (2θ): 8,5°, 14,0°, 17,3°, 18,1°, 19,6°, 22,2°, 30,8°, 35,2°.

Los resultados del análisis de calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 4.

45

(ii) Tercer método de preparación

Se añadió una cantidad de 28 ml de 2-propanol al Compuesto 212 (1,0 g) y la mezcla se calentó a 65 °C en un baño de agua caliente, para efectuar una disolución completa. La solución volvió lentamente a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de 2-propanol. Los cristales lavados se colocaron a continuación en un desecador y se secaron durante 2 horas a presión reducida, para dar 695 mg de cristales de color blanco.

50

Los resultados del análisis de calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 5.

55

(iii) Cuarto método de preparación

Se añadieron aproximadamente 30 ml de tolueno al Compuesto 212 (700 mg) y la mezcla se calentó a 65 °C en un baño de agua caliente, para efectuar una disolución completa. La solución volvió lentamente a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de tolueno. Los cristales lavados se colocaron a continuación en un desecador y se secaron durante 2 horas a presión reducida, para dar 440 mg de cristales de color blanco.

60

Los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo fueron los que siguen a continuación (Figura 6).

65 Ángulo de difracción (2θ): 8,6°, 14,2°, 17,5°, 18,3°, 19,7°, 22,3°, 30,9°, 35,3°.

Los resultados del análisis de calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 7.

## (iv) Quinto método de preparación

Se añadieron aproximadamente 2 ml de metanol y aproximadamente 2 ml de agua al Compuesto 212 (50 mg) y la mezcla se calentó a 65 °C en un baño de agua caliente, para efectuar la disolución. La solución volvió a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, para dar 16 mg de cristales de color blanco.

Los resultados del análisis de calorimetría diferencial de barrido se muestran en la Figura 8.

Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo para la etapa (1)

Se disolvió 2-aminopiridina en una cantidad de 1,0 g (10,6 mmol) en 10 ml de acetato de etilo, después de lo cual se añadieron 1,78 ml (1,2 eq) de trietilamina, y a continuación se añadieron 1,62 ml (1,1 eq) de anhídrido trifluoroacético con refrigeración en hielo. Posteriormente, se llevó a cabo una agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua, después de lo cual la mezcla se agitó de nuevo y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces con 10 ml de agua, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para dar 1,56 g de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 77,2 %).

Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo 2 para la etapa (1)

Se disolvió 2-aminopiridina en una cantidad de 0,94 g (10 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), después de lo cual se añadieron 2,84 g (20 mmol) de trifluoroacetato de etilo y 1,22 g (10 mmol) de dimetilaminopiridina se añadieron, y se llevó a cabo calentamiento reflujo durante 22 horas. Se retiró el THF por destilación, después de lo cual se llevó a cabo una purificación con una columna de gel de sílice (disolvente de revelado: solución 4:1 de hexano y acetato de etilo), para dar 0,26 g de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 13,7 %).

Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo

Se disolvió 2-cloro-5-clorometilpiridina en una cantidad de 3,00 g (18,6 mmol) en 20 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), se añadieron 1,75 g (18,6 mmol) de 2-aminopiridina, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se retiró del DMF por destilación a presión reducida y se añadió acetonitrilo, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó exhaustivamente con acetonitrilo, y a continuación se secó, para dar 2,07 g de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina (rendimiento, 44 %).  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 5,65 (2H, s), 6,96 (1H, t), 7,23 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,80 (1H, m), 7,91 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,49 (1H, d), 9,13 (2H, s a).

Una cantidad de 50 mg (0,20 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenida mediante el método anterior se disolvió en 5 ml de diclorometano anhidro, se añadieron en este orden 122 mg (1,00 mmol) de DMAP y 50 mg (0,24 mmol) de anhídrido trifluoroacético con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico al 1 %, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El diclorometano se retiró por destilación a presión reducida, para dar el compuesto diana en una cantidad de 42 mg (rendimiento, 67 %). El espectro de RMN estaba de acuerdo con el del producto obtenido mediante el método que se ha descrito anteriormente.

Ejemplo de Síntesis 15: 2,2-dibromo-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-acetamida (Compuesto 241) Comparación

Una cantidad de 200 mg (0,78 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenida en el método descrito en "Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo", 238 mg (1,95 mmol) de DMAP y 224 mg (1,17 mmol) de EDC-HCl se disolvieron en 10 ml de diclorometano anhidro, después de lo cual se añadieron 101 μl (202 mg, 1,17 mmol) de ácido dibromoacético y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con HCl acuoso al 1 %, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto diana en una cantidad de 50 mg (rendimiento, 15 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,56 (2H, s), 5,99 (1H, s), 6,78 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,69 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, d);  
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 44,6, 53,1, 113,7, 121,9, 124,8, 130,1, 138,2, 139,7, 141,2, 149,5, 152,0, 159,4, 172,2.

Ejemplo de Síntesis 16: N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 227) Comparación

Se disolvió 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina en una cantidad de 4,00 g (27,6 mmol) en 80 ml de tetracloruro de

carbono, después de lo cual se añadieron 7,37 g (41,4 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche con calentamiento. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 3,06 g de 5-(bromometil)-

5 2-cloro-3-fluoropiridina (rendimiento, 51 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,45 (2H, s), 7,54 (1H, dd), 8,23 (1H, s).

Una cantidad de 50 mg (0,22 mmol) de 5-(bromometil)-2-cloro-3-fluoropiridina obtenida mediante el método anterior se disolvió en 5 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron en este orden 42 mg (0,22 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida mediante el método de "Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)" y 36 mg (0,26 mmol) de carbonato potásico y se llevó a cabo un calentamiento reflujo durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió dietil éter al concentrado resultante, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con dietil éter, y a continuación se secó a presión reducida en un desecador, para dar el compuesto diana en una cantidad de 29 mg (rendimiento, 40 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,54 (2H, s), 6,89 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,80 (1H, td), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d);  
MS: m/z = 334 (M+H).

20 Ejemplo de Síntesis 17: N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 229) Comparación

Se disolvió 2-fluoro-5-metilpiridina en una cantidad de 500 mg (4,50 mmol) en 50 ml de tetracloruro de carbono, después de lo cual se añadieron 1,20 g (6,76 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo y se llevó a cabo un calentamiento reflujo durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 300 mg de 5-bromometil-2-fluoropiridina (rendimiento, 35 %).

25 Una cantidad de 57 mg (0,30 mmol) de 5-bromometil-2-fluoropiridina obtenida a partir del método anterior se disolvió en 10 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron en este orden 57 mg (0,30 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida sintetizada mediante el método de "Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)" y 69 mg (0,50 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 → 3:1), para dar 21 mg del compuesto diana (rendimiento, 23 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,56 (2H, s), 6,89 (1H, td), 6,94 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,54 (1H, d);  
40 MS: m/z = 300 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 18: N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 231) Comparación

45 Una cantidad de 500 mg (2,92 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina se disolvió en 15 ml de tetracloruro de carbono, después de lo cual se añadieron 623 mg (3,50 mmol) de N-bromosuccinimida y 10 mg de peróxido de benzoilo y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 19 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 143 mg de 2-bromo-5-bromometilpiridina (rendimiento, 20 %).

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,42 (2H, s), 7,47 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 8,38 (1H, d).

Una cantidad de 70 mg (0,28 mmol) de 2-bromo-5-bromometilpiridina obtenida mediante el método anterior se disolvió en 10 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron en este orden 54 mg (0,28 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida sintetizada mediante el método descrito en "Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)" y 46 mg (0,34 mmol) de carbonato potásico y se llevó a cabo un calentamiento reflujo durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación se añadió a esto dietil éter, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con dietil éter, y a continuación se secó a presión reducida en un desecador, para dar el compuesto diana en una cantidad de 81 mg (rendimiento, 82 %).

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,52 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,53 (1H, d);  
MS: m/z = 360 (M+H).

65 Ejemplo de Síntesis 19: 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]acetamida (Compuesto 236) Comparación

Una cantidad de 70 mg (0,27 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenida mediante el método que se ha descrito en "Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo" se disolvió en 4 ml de diclorometano anhidro, después de lo cual se añadieron en este orden 82 mg (0,67 mmol) de DMAP, 25 mg

5 (0,27 mmol) de ácido cloroacético y 62 mg (0,32 mmol) de EDC-HCl, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó por adición de diclorometano, se lavó con agua y HCl acuoso al 1 %, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida, para dar el compuesto diana en una cantidad de 4 mg (rendimiento, 5 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,64 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,64 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,45 (1H, d);  
 MS: m/z = 296 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 20: N-[1-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 237) Comparación

15 Una cantidad de 44 mg (0,23 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida mediante el método de "Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)" se disolvió en 8 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron 72 mg (0,23 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de 1-(6-cloropiridin-3-il)etilo sintetizado mediante el método descrito en Biosci. Biotechnol. Biochem., 67(5), 980-988 (2003) y 38 mg de carbonato potásico, y se llevó a cabo un calentamiento a reflujo durante 100 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para dar el compuesto diana en una cantidad de 24 mg (rendimiento, 32 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 1,89 (3H, d), 6,89 (1H, td), 7,08 (1H, c), 7,32 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,76 (2H, m), 8,44 (1H, d), 8,50 (1H, d);  
 25 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 19,2, 55,1, 115,1, 117,4 (c), 122,0, 124,8, 133,7, 135,2, 138,4, 141,4, 148,6, 151,9, 159,1, 163,9 (c);  
 MS: m/z = 330 (M+H).

30 Ejemplo de Síntesis 21: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida (Compuesto 238) Comparación

Se disolvió 2-aminopiridina en una cantidad de 400 mg (4,26 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro, después de lo cual se añadieron 322 μl (490 mg, 5,11 mmol) de ácido difluoroacético, 982 mg (5,10 mmol) de EDC-HCl y 622 mg

35 (5,11 mmol) de DMAP, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 61 horas. Después de que se completara la solución, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con HCl acuoso al 1 %, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida, para dar 102 mg de 2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 14 %).  
 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 6,03 (1H, t), 7,15 (1H, m), 7,78 (1H, td), 8,20 (1H, d), 8,34 (1H, dd), 8,72 (1H, s a).

Una cantidad de 100 mg (0,58 mmol) de 2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida mediante el método anterior se disolvió en 10 ml de acetonitrilo anhidro, a continuación se añadieron 94 mg (0,58 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 5 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron 84 mg (0,63 mmol) de carbonato potásico, y se llevó a cabo un calentamiento a reflujo durante 140 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter al concentrado, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó exhaustivamente, para dar 63 mg del compuesto diana (rendimiento, 37 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,52 (2H, s), 5,90 (1H, t), 6,79 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50 (1H, d);  
 50 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm): 53,0, 111,0 (t), 115,2, 120,7, 124,7, 131,7, 140,6, 141,6, 143,2, 150,4, 150,9, 158,3, 169,4 (t);  
 MS: m/z = 298 (M+H).

55 Ejemplo de Síntesis 22: 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida (Compuesto 239) Comparación

Se disolvió 2-aminopiridina en una cantidad de 200 mg (2,13 mmol) en 5 ml de diclorometano, después de lo cual se añadieron en este orden 491 mg (2,55 mmol) de EDC-HCl, 311 mg (2,55 mmol) de DMAP y 187 μl (2,23 mmol, 290 mg) de ácido clorodifluoroacético y la mezcla se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y ácido clorhídrico al 1 %, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, para dar 105 mg de 2-cloro-2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 24 %).

60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 7,19 (1H, dd), 7,82 (1H, m), 8,18 (1H, d), 8,36 (1H, d), 9,35 (1H, s a).

65 Una cantidad de 53 mg (0,33 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 6 ml de acetonitrilo anhidro se añadió a 68 mg (0,33 mmol) de 2-cloro-2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida sintetizada mediante el método

anterior, después de lo cual se añadieron 50 mg (0,36 mmol) de carbonato potásico y se llevó a cabo un calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió dietil éter al concentrado, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó, para proporcionar el compuesto diana

- 5 en una cantidad de 49 mg (rendimiento, 45 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,56 (2H, s), 6,92 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,48 (1H, d);  
 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 53,8, 115,2, 120,1 (t), 122,1, 124,8, 139,0, 140,0, 142,3, 150,0, 151,9, 159,1, 159,1, 165,8 (t);  
 10 MS: m/z = 332 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 23: 2,2,2-tricloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]acetamida (Compuesto 235) Comparación

- 15 Una cantidad de 70 mg (0,27 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido mediante el método de "Ejemplo de Síntesis 14, método alternativo" se disolvió en 4 ml de diclorometano anhidro, después de lo cual se añadieron en este orden 94 µl (0,68 mmol, 68 mg) de trietilamina y 33 µg (0,27 mmol, 49 mg) de cloruro de tricloroacetilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua, para detener la reacción, y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó una vez con agua y dos veces con ácido clorhídrico al 1 %, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió dietil éter al concentrado, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó, para proporcionar el compuesto diana en una cantidad de 61 mg (rendimiento, 62 %).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,59 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, td), 7,91 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, d);  
 25 MS: m/z = 364 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 24: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (Compuesto 242) Comparación

- 30 Se disolvió 2-aminopiridina (300 mg, 3,19 mmol) en 15 ml de diclorometano anhidro, después de lo cual se añadieron en ese orden 919 mg (4,78 mmol) de EDC-HCl, 583 mg (4,78 mmol) de DMAP y 397 µl (628 mg, 3,83 mmol) de ácido pentafluoropropiónico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con ácido clorhídrico al 1 %, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, para proporcionar 85 mg de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)propanamida (rendimiento, 11 %).
- 35 A 77 mg (0,32 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)propanamida obtenida mediante el método anterior se añadieron 52 mg (0,32 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 8 ml de acetonitrilo anhidro y 49 mg (0,35 mmol) de carbonato potásico, después de lo cual la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 11 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:3), para proporcionar el compuesto diana en una cantidad de 12 mg (rendimiento, 10 %).
- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,56 (2H, s), 6,90 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, d);  
 45 MS: m/z = 366 (M+H).

Ejemplo de Síntesis 25: N-[1-((2-cloropirimidin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 243) Comparación

- 50 Se disolvió 2-cloro-5-metilpirimidina (1,04 g, 8,13 mmol) en 30 ml de tetracloruro de carbono, se añadieron 1,73 g (9,75 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para proporcionar 641 mg de 5-bromometil-2-cloropiridina (rendimiento, 38 %).  
 55 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,42 (2H, s), 8,66 (2H, s).
- 60 Una cantidad de 104 mg (0,50 mmol) de 5-bromometil-2-cloropiridina obtenida mediante el método anterior se disolvió en 6 ml de acetonitrilo anhidro, después de lo cual se añadieron 96 mg (0,50 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida mediante el método de "Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)" y 76 mg (0,55 mmol) de carbonato potásico, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió dietil éter al concentrado, tras lo cual se separó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con dietil éter, a continuación se puso en un desecador y
- 65

## ES 2 563 461 T3

se secó a presión reducida, para proporcionar el compuesto diana en una cantidad de 92 mg (rendimiento, 58 %).  
 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,54 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,83 (2H, m);  
 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 60,0, 115,6, 117,1 (c), 122,1, 127,5, 139,2, 142,9, 158,8, 160,3 (2C), 161,4, 163,8 (c);  
 MS: m/z = 317 (M+H).

5

Los datos espectrales para los compuestos obtenidos mediante métodos similares a los de los Ejemplos de Síntesis 14 a 25 se muestran en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10

N.º	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
212	5,57 (2H, s), 6,92 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, td), 7,87 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,48 (2H, m)	m/z = 316 (M+H)
213	5,61 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,68 (1H, s), 7,83 (1H, td), 7,97 (1H, d), 8,53 (1H, d)	m/z = 322 (M+H)
214	3,74 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,45 (1H, td), 7,29 (1H, d), 7,46 (2H, m), 7,73 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,40 (1H, d)	m/z = 278 (M+H)
215	5,53 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,94 (1H, s), 8,49 (1H, d), 8,55 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
216	5,54 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,70 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 8,64 (1H, m)	m/z = 334 (M+H)
217	5,49 (2H, s), 6,85 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,44 (1H, d), 8,62 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
218	5,56 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 8,58 (1H, d)	m/z = 356 (M+H)
219	5,60 (2H, s), 7,69 (1H, s), 7,72 (1H, td), 7,86 (1H, m), 8,67 (1H, m)	m/z = 340 (M+H)
220	5,58 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,61 (1H, s)	m/z = 356 (M+H)
221	2,31 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,34 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,77 (2H, m), 8,42 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
222	2,40 (3H, S), 5,49 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 8,37 (1H, s), 8,43 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
223	2,29 (3H, s), 5,52 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
224	5,58 (2H, s), 6,81 (1H, m), 7,37 (4H, m), 7,77 (2H, m), 8,50 (1H, d)	m/z = 281 (M+H)
225	5,52 (2H, s), 6,85 (1H, m), 7,30 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,75 (1H, td), 7,84 (1H, d), 8,47 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
226	5,57 (2H, s), 6,86 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,78 (1H, td), 7,86 (1H, m), 8,63 (2H, m), 8,67 (1H, d)	m/z = 282 (M+H)
227	5,54 (2H, s), 6,89 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,80 (1H, td), 7,85 (1H, d), 8,29 (1H, d), 8,57 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
228	5,62 (2H, s), 6,90 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,78 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
229	5,56 (2H, s), 6,89 (1H, td), 6,94 (1H, d), 7,79 (1H, td), 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,54 (1H, d)	m/z = 300 (M+H)
230	5,49 (2H, s), 6,89 (1H, t), 7,79-7,90 (2H, m), 8,04 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,56 (1H, m)	m/z = 350 (M+H)
231	5,52 (2H, s), 6,88 (1H, t), 7,48 (1H, d), 7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,53 (1H, d)	m/z = 360 (M+H)
232	5,52 (2H, s), 6,71 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 7,94 (1H, m), 8,33 (1H, dd), 8,44 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
233	5,53 (2H, s), 6,74 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 8,07 (1H, m), 8,29 (1H, dd), 8,45 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)

234	5,54 (2H, s), 6,02 (1H, s), 6,77 (1H, t), 7,32 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,89 (1H, m), 8,42 (1H, m), 8,49 (1H, s)	m/z = 330 (M+H)
-----	--	-----------------

Tabla 11

N.º	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , δ, ppm)	IR (HBr, ν, cm <sup>-1</sup> ) o MS
235	5,59 (2H, s), 6,86 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,78 (1H, td), 7,91 (2H, m), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 364 (M+H)
236	4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,64 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,64 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,45 (1H, d)	m/z = 296 (M+H)
237	1,89 (3H, d), 6,89 (1H, td), 7,08 (1H, c), 7,32 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,76 (2H, m), 8,44 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
238	5,52 (2H, s), 5,90 (1H, t), 6,79 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,45 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 298 (M+H)
239	5,56 (2H, s), 6,92 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 8,02 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,48 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
240	5,53 (1H, d), 5,58 (1H, d), 6,06 (1H, s), 6,76 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,90 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 374 (M+H)
241	5,56 (2H, s), 5,99 (1H, s), 6,78 (1H, td), 7,33 (1H, d), 7,69 (1H, td), 7,76 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,39 (1H, d), 8,50 (1H, d)	m/z = 418 (M+H)
242	5,56 (2H, s), 6,90 (1H, td), 7,32 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,84 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
243	5,54 (2H, s), 6,98 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,18 (1H, m), 8,48 (1H, m), 8,83 (2H, m)	m/z = 317 (M+H)
244	4,17 (2H, s), 5,46 (2H, s), 6,63 (1H, td), 7,31 (1H, d), 7,60 (1H, td), 7,65 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 8,32 (1H, d), 8,47 (1H, d)	

5 Ejemplo Comparativo 1: N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida (documento de Patente JP 2003-26661 A, Compuesto 1)

Se disolvió bromuro de cianógeno (220 mg, 2,09 mmol) en 10 ml de cloroformo anhidro, y la solución se enfrió a 0 °C. A esto se añadió gota a gota a gota una solución de 500 mg (3,49 mmol) de 2-cloro-5-aminometilpiridina disuelta en 10 ml de cloroformo anhidro, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, a continuación se añadió agua y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido, después de lo cual la fase de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 122 mg (rendimiento, 35 %) del compuesto diana.

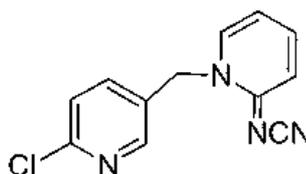
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 4,21 (2H, s), 5,74 (1H, s a), 7,36 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 8,30 (1H, d);

15 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 46,5, 116,1, 124,8, 131,5, 138,9, 148,9, 151,4;

MS: m/z = 166 (M-H).

20 Ejemplo Comparativo 2: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]cianamida (Documento de Patente 6, Compuesto 20)

[Comp. quím. 26]



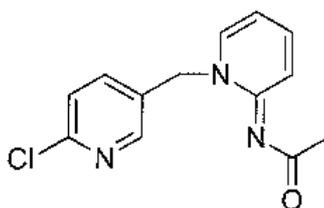
Una cantidad de 128 mg (0,58 mmol) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridina-2(1H)-imina obtenida mediante el método alternativo que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 14 se disolvió en 5 ml de dimetilformamida anhidra, se añadió NaH (en forma de una dispersión al 60 % en aceite) en una cantidad de 40 mg (peso neto, 24 mg;

1,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 60 mg (0,57 mmol) de bromuro de cianógeno, y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó en una placa de TLC (una placa de 0,5 mm, revelada con un 100 % de acetato de etilo), para dar 14 mg del compuesto diana (rendimiento, 10 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 5,28 (2H, s), 6,55 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,56 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 8,40 (1H, d).

Ejemplo Comparativo 3: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(2H)-iliden]acetamida (Documento de Patente 4, Compuesto 2)

[Comp. quím. 27]



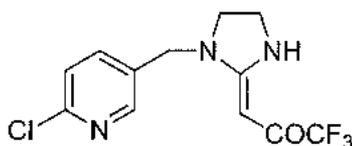
Se añadió diclorometano anhidro (20 ml) a 118 mg (0,46 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridina-2(1H)-imina obtenido mediante el método alternativo que se ha descrito en el Ejemplo de Síntesis 14, después de lo cual se añadieron 159 μl (1,16 mmol, 116 mg) de trietilamina y 33 μl de cloruro de acetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y a continuación se concentró. Con la adición de hexano a esto, precipitó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó, y a continuación se secó exhaustivamente, para dar 21 mg del compuesto diana (rendimiento, 17 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 2,21 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,46 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,48 (2H, m), 7,75 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,45 (1H, dd);

MS: m/z = 262 (M+H).

Ejemplo Comparativo 4: 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-iliden]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (Documento de Patente 5, Ejemplo 4)

[Comp. quím. 28]



Se añadió dimetilformamida anhidra (15 ml) a 1,30 g (33,9 mmol, 780 mg) de NaH (en forma de una dispersión al 60 % en aceite), y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esto se añadieron gota a gota a gota 1,52 ml (1,90 g, 17,0 mmol) de 1,1,1-trifluoro-acetona, y se llevó a cabo una agitación a 0 °C durante 10 minutos. A esto se añadieron 7,0 ml (110 mmol, 8,35 g) de disulfuro de carbono, y se llevó a cabo una agitación a 50 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 2,1 ml (34,0 mmol, 4,81 g) de yoduro de metilo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se llevó a cabo una agitación hasta que el hielo se fundió completamente. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95:5), y se recogieron las fracciones que contenían el compuesto diana y se concentraron a presión reducida. Se añadió hexano a esto, tras lo cual precipitó un sólido. El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano, y a continuación se secó exhaustivamente, para dar 460 mg (rendimiento, 13 %) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metilio)-3-buten-2-ona.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 2,56 (3H, s), 2,58 (2H, s), 6,25 (1H, s).

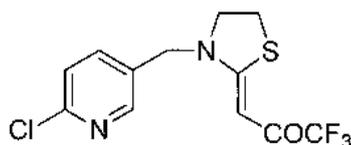
A continuación, se añadieron 20 ml de etilendiamina a 2,0 g (12,4 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina, y la mezcla se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después de lo cual se añadió acetonitrilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, para dar 2,45 g (rendimiento, 100 %) de N-((6-cloropiridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina.

Una solución de 77 mg (0,42 mmol) de la N-((6-cloropiridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina obtenida mediante el método anterior en 8 ml de acetonitrilo anhidro se añadió a 60 mg (0,28 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metil)io-3-buten-2-ona obtenida mediante el método anterior, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 40 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, después de lo cual se añadieron acetato de etilo y agua, y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con sulfato de magnesio anhidro, a continuación se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para dar 59 mg del compuesto diana (rendimiento, 69 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 3,49 (2H, t), 3,78 (2H, t), 4,40 (2H, s), 5,13 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,56 (1H, dd), 8,31 (1H, d), 9,34 (1H, s a);  
m/z = 306 (M+H).

Ejemplo Comparativo 5: 3-[3-((6-cloropiridin-3-il)metil)tiazolidin-2-iliden]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (Documento de Patente 5, Ejemplo 3)

[Comp. quím. 29]



Una solución de 36 mg (0,46 mmol) de 2-aminoetanotiol disuelto en 10 ml de etanol se añadió a 100 mg (0,46 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metil)io-3-buten-2-ona obtenida mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo Comparativo 4, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 6 horas, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de que se completara la reacción, el etanol se retiró por destilación a presión reducida, después de lo cual el condensado se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con agua. El producto lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida, para dar 73 mg (rendimiento, 81 %) de 1,1,1-trifluoro-3-(tiazolidin-2-iliden)propan-2-ona.

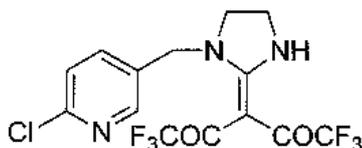
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) : 3,35 (2H, m), 4,02 (2H, m), 5,61 (1H, s), 10,40 (1H, s a).

Se añadieron 2-cloro-5-clorometilpiridina (80 mg, 0,50 mmol) disuelta en 8 ml de acetonitrilo anhidro, y carbonato potásico (69 mg, 0,50 mmol) a 65 mg (0,33 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-(tiazolidin-2-iliden)propano-2-ona obtenida mediante el método anterior, y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 → 1:3), para dar 53 mg del compuesto diana (rendimiento, 50 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 3,20 (2H, t), 3,73 (2H, t), 4,61 (2H, s), 5,80 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 8,31 (1H, d);  
MS: m/z = 323 (M+H).

Ejemplo Comparativo 6: 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-iliden]-1,1,1,5,5,5-hexafluoropentan-2,4-diona (Documento de Patente 5, Ejemplo 5)

[Comp. quím. 30]



Una cantidad de 31 mg (0,10 mmol) de la 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-iliden]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona obtenida mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo Comparativo 4 se disolvió en 2 ml de diclorometano anhidro, a continuación se añadieron en este orden 20 μl (0,25 mmol, 20 mg) de piridina y 28 μl

(0,20 mmol, 42 mg) de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El progreso de la reacción se comprobó mediante cromatografía en capa fina, tras lo cual se observó que había cierta cantidad de material de partida remanente en el sistema. En consecuencia, se añadieron otros 84  $\mu$ l (0,60 mmol, 62 mg) de anhídrido trifluoroacético, y se llevó a cabo una agitación durante 1 hora a temperatura ambiente.

5 Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se purificó en una placa del TLC (una placa de 0,5 mm, revelada con hexano/etil = 2:8), para dar 30 mg del compuesto diana (rendimiento, 75 %).

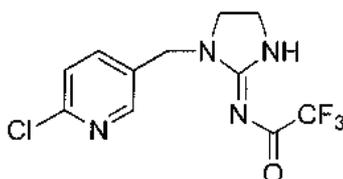
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , ppm): 3,87 (4H, m), 4,51 (2H, s), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 8,35 (1H, d);

MS:  $m/z$  = 402 (M+H).

10

Ejemplo Comparativo 7: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Documento de Patente 5, Ejemplo 7)

[Comp. quím. 31]



15

Se disolvió cloruro de ácido dimetilcarbonimidoditioato metanosulfónico (4,25 g, 18,2 mmol) en 30 ml de piridina, se añadieron gota a gota 3,80 ml (5,73 g, 27,3 mmol) de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se sometió a una extracción líquido-líquido usando diclorometano y agua. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró, para dar 5,36 g de (2,2,2-trifluoroacetil)carbonimidoditioato de dimetilo (rendimiento, 100 %).

20

Se sintetizó N-((6-cloropiridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina (4,61 g, 24,9 mmol) mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo Comparativo 4. Esta se disolvió en 40 ml de acetonitrilo anhidro, se añadieron 4,60 g (21,3 mmol) del (2,2,2-tricloroacetil)carbonimidoditioato de dimetilo obtenido mediante el método anterior, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 90 minutos. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El sólido que precipitó se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo, para dar 2,17 g del compuesto diana (rendimiento, 33 %).

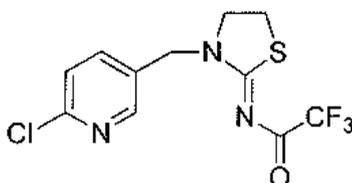
25

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) : 3,50 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,60 (2H, s), 7,34 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,33 (1H, d); punto de fusión: 168 a 170  $^{\circ}\text{C}$ .

Ejemplo Comparativo 8: N-[3-((6-cloropiridin-3-il)metil)tiazolidin-2-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Documento de Patente 5, Ejemplo 6)

35

[Comp. quím. 32]



Se añadió etanol (20 ml) a 77 mg (1,0 mmol) de 2-aminoetanotiol, se añadieron 216 mmol (1,0 mmol) del (2,2,2-trifluoroacetil)carbonimidoditioato de dimetilo sintetizado mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo Comparativo 7, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 100 mg de 2,2,2-trifluoro-N-(tiazolidin-2-iliden)acetamida (rendimiento, 51 %). Esta reacción se llevó a cabo una vez más mediante el mismo método de síntesis, para dar una cantidad combinada de 350 mg de 2,2,2-trifluoro-N-(tiazolidin-2-iliden)acetamida.

40

45 Se añadieron dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (18 ml) a 162 mg (0,82 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(tiazolidin-2-iliden)acetamida obtenida mediante el método descrito anteriormente, después de lo cual se añadieron 198 mg de 2-cloro-5-clorometilpiridina y 150 mg (1,09 mmol) de carbonato potásico, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20

horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó en una placa de TLC (dos placas de 0,5 mm, reveladas con un 100 % acetato de etilo), para dar 230 mg del compuesto diana (rendimiento, 87 %).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 3,27 (2H, m), 3,73 (2H, m), 4,86 (2H, s), 7,36 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,36 (1H, d); a punto de fusión: 96 °C.

[FORMULACIONES DE EJEMPLO]

10 Ejemplo de Formulación 1: gránulos

Compuesto 1	5 % en peso
Bentonita	40 % en peso
Talco	10 % en peso
Arcilla	43 % en peso
Ligninsulfonato de calcio	2 % en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se añadió agua y la mezcla se amasó exhaustivamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos.

15

Ejemplo de Formulación 2: gránulos

Compuesto 212	2 % en peso
Sanx P-252	5 % en peso
Aglutinante	1,5 % en peso
Potenciador de granulación	0,5 % en peso
Arcilla	91 % en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se añadió agua y la mezcla se amasó exhaustivamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos.

20

Ejemplo de Formulación 3: polvo humedecible

Compuesto 3	30 % en peso
Arcilla	50 % en peso
Carbón blanco	2 % en peso
Tierra de diatomeas	13 % en peso
Ligninsulfonato de calcio	4 % en peso
Lauril sulfato sódico	1 % en peso

- 25 Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente y se molieron, para dar un polvo humedecible.

Ejemplo de Formulación 4: gránulos dispersables en agua

Compuesto 212	30 % en peso
Arcilla	60 % en peso
Dextrina	5 % en peso
Copolímero de alquilo-ácido maleico	4 % en peso
Lauril sulfato sódico	1 % en peso

- 30 Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se añadió agua y la mezcla se amasó exhaustivamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos dispersables en agua.

Ejemplo de Formulación 5: concentrado fluido

Compuesto 8	25 % en peso
Sulfato de POE poliestiril fenil éter	5 % en peso
Propilenglicol	6 % en peso
Bentonita	1 % en peso
Goma de xantano, solución acuosa al 1 %	3 % en peso
PRONAL EX-300 (Toho Chemical Industry Co., Ltd.)	0,05 % en peso
ADDAC 827 (KI Chemical Industry Co., Ltd.)	0,02 % en peso
Agua	añadida hasta un 100 % en peso

- 5 Las cantidades totales de los ingredientes anteriores, excluyendo la solución acuosa al 1 % de goma de xantano y una cantidad adecuada de agua, se mezclaron previamente, y a continuación se molieron en un molino de molienda en húmedo. A continuación se añadieron la solución acuosa al 1 % de goma de xantano y el agua restante hasta una cantidad total de un 100 % en peso, para dar una concentración fluida

10 Ejemplo de Formulación 6: concentrado emulsionable

Compuesto 1	15 % en peso
N,N-dimetilformamida	20 % en peso
Solvesso 150 (Exxon Mobil Yugen Kaisha)	55 % en peso
Polioxietileno alquil aril éter	10 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente y se disolvieron, para dar un concentrado emulsionable.

15 Ejemplo de Formulación 7: formulación de polvo

Compuesto 14	2 % en peso
Arcilla	60 % en peso
Talco	37 % en peso
Estearato de calcio	1 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo.

20 Ejemplo de Formulación 8: formulación de polvo de bajo flujo

Compuesto 1	2 % en peso
Arcilla de bajo flujo	94,5 % en peso
Carbón blanco	2 % en peso
Estearato de calcio	1 % en peso
Parafina líquida ligera	0,5 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo.

25 Ejemplo de Formulación 9: gránulos finos F

Compuesto 3	2 % en peso
Vehículo	94 % en peso
Carbón blanco	2 % en peso

Hisol SAS-296 2 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo.

Ejemplo de Formulación 10: formulación líquida para goteo

5

Compuesto 1	10 % en peso
Alcohol bencílico	74,9 % en peso
Carbonato de propileno	15 % en peso
BHT	0,1 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación líquida para goteo.

Ejemplo de Formulación 11: formulación líquida para goteo

10

Compuesto 212	48 % en peso
Etanol	52 % en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación líquida para goteo.

15 Además, se proporciona a continuación un ejemplo de una formulación mixta que contiene tanto un compuesto de la presente invención como otro agente de control de plagas.

Ejemplo de Formulación 12: gránulos

Compuesto 212	2 % en peso
Propenazol	24 % en peso
Aglutinante	3,0 % en peso
Potenciador de granulación	0,5 % en peso
Arcilla	70,5 % en peso

20 Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se añadió agua y la mezcla se amasó exhaustivamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos.

[EJEMPLOS DE ENSAYO]

25 Ensayos de aplicación foliar

Ejemplo de Ensayo 1-1: ensayo de control de polilla dorso de diamante

30 Se cortaron discos de 5,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de col cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

35

$$\text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos]}}{\text{[número de insectos vivos + número de insectos muertos]}} \times 100$$

40 A partir de estos resultados, con 500 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 9, 10, 49, 196, 211, 81, 82, 89, 92, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 128, 131, 140, 141, 144, 145, 146, 152, 165, 167, 170, 171, 172, 176, 179, 180, 181, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 193, 194, 212, 219, 226, 227, 229, 230, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 1-2: ensayo de control de polilla dorso de diamante

45

Se cortaron discos de 5,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de col cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron

con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos/ (número de insectos vivos + número de insectos muertos)]} \times 100}{100}$$

A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 81, 89, 92, 107, 111, 112, 114, 128, 152, 171, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 194, 211, 212, 213, 215, 216, 218, 219, 227, 229, 230, 231, 234, 235, 237, 238, 239, 242 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

#### Ejemplo de Ensayo 2: ensayo de control de gusano cortador común

Se cortaron discos de 5,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de col cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de tercer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos/ (número de insectos vivos + número de insectos muertos)]} \times 100}{100}$$

A partir de estos resultados, con 500 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 46, 202, 68, 82, 89, 92, 96, 104, 108, 128, 140, 176, 184, 189, 190, 193, 212, 219, 227, 229, 230 y 239 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

#### Ejemplo de Ensayo 3-1: ensayo de control de pulgón del algodón

Se cortaron discos de 2,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de primer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos/ (número de insectos vivos + número de insectos muertos)]} \times 100}{100}$$

A partir de estos resultados, con 500 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 52, 58, 61, 68, 69, 71, 72, 73, 76, 77, 79, 81, 82, 83, 85, 88, 89, 92, 96, 100, 101, 102, 103, 104, 119, 122, 131, 132, 135, 139, 165, 167, 170, 179, 182, 183, 184, 186, 189, 192, 193, 194, 196, 199, 200, 202, 208, 210, 211, 212, 219, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 237, 239 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

por el contrario, cuando el Compuesto 1 (N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida) del Documento de Patente 1 (documento de Publicación de Solicitud de Patente Japonesa N.º 2003-26661) se sometió a ensayo mediante el mismo método, la mortalidad del pulgón del algodón con aplicación foliar a 500 ppm fue de un 65 %.

#### Ejemplo de Ensayo 3-2: ensayo de control de pulgón del algodón

Se cortaron discos de 2,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de primer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos/ (número de insectos vivos + número de insectos muertos)]} \times 100}{100}$$

5 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 245, 18, 21, 34, 43, 49, 50, 71, 76, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 102, 105, 113, 128, 131, 137, 138, 139, 140, 141, 145, 149, 152, 157, 163, 183, 186, 196, 199, 200, 204, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 y 244 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

10 Ejemplo de Ensayo 3-3: ensayo de control de pulgón del algodón

10 Se cortaron discos de 2,0 cm de diámetro de la hoja de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de primer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado. Mortalidad (%) = [número de insectos muertos/ (número de insectos vivos + número de insectos muertos)] x 100

20 A partir de estos resultados, con 20 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 14, 18, 21, 82, 86, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 128, 137, 138, 157, 199, 200, 212, 213, 214, 219, 226, 227, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 y 244 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

25 Ejemplo de Ensayo 4: ensayo de control de pulgón verde del melocotonero

30 Se cortaron discos de 2,8 cm de diámetro de la hoja de plantas de plantas de col cultivadas en macetas, y se liberaron cuatro pulgones adultos en cada disco. Un día después, los adultos se retiraron, y el número de larvas de primer estadio que se habían depositado en cada disco de hoja se ajustó a 10. A continuación, los discos de las hojas parasitadas por estas larvas de primer estadio se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se taparon las placas de Petri y los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$35 \text{ Mortalidad (\%)} = [\text{número de insectos muertos} / (\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos})] \times 100$$

40 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 212 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 5: ensayo de control de cigarras marrón pequeñas

45 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los plantones tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los plantones. Los plantones y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$50 \text{ Mortalidad (\%)} = [\text{número de insectos muertos} / (\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos})] \times 100$$

55 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 212, 213, 215, 216, 227, 229 y 230 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

60 Ejemplo de Ensayo 6: ensayo de control de cigarras marrón del arroz

60 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los plantones tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los plantones. Los plantones y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Seis días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo

por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

5 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7 y 8 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

10 Ejemplo de Ensayo 7: ensayo de control de cigarras de dorso blanco del arroz

15 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los plantones tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los plantones. Los plantones y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Cuatro días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

20 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, el Compuesto 1 exhibió una actividad insecticida que tenía al menos un 80 % de mortalidad.

25 Ejemplo de Ensayo 8: ensayo de control de saltahojas verde del arroz

30 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los plantones tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segundo estadio sobre los plantones. Los plantones y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Cuatro días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

35 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1 y 212 exhibieron actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

40 Ejemplo de Ensayo 9: ensayo de control de mosca blanca de invernadero

45 Se liberaron moscas blancas de invernadero adultas en plantas de pepino cultivadas en macetas, y se dejó que pusieran huevos durante una noche. Un día después del comienzo de la ovipuesta, los adultos se retiraron, y las plantas y los huevos se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después del final de la ovipuesta, se cortaron discos de 2,0 cm de diámetro de la hoja de las plantas de pepino y, después de confirmar la ovipuesta en los mismos, los discos de las hojas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Después de la pulverización, los discos de las hojas tratados se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Catorce días después de la pulverización, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de huevos ovipuestos} - \text{número de insectos vivos}}{\text{número de huevos ovipuestos}} \right] \times 100$$

55 A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 212, 229 y 230 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

60 Con aplicación foliar a 20 ppm, el Compuesto 213 exhibió una alta actividad insecticida que tenía al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 10-1: ensayo de control de trips occidental de las flores

Se cortaron discos de 2,8 cm de diámetro de la hoja de plantas de plantas de judía cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de primer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

A partir de estos resultados, con 500 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 49, 50, 85, 86, 90, 91, 93, 94, 104, 107, 108, 114, 128, 131, 135, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 152, 167, 170, 171, 172, 176, 181, 182, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 196, 199, 200, 208, 211, 212, 222, 226, 227, 229, 230, 231, 237, 240, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad. Con 200 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 10-2: ensayo de control de trips occidental de las flores

Se cortaron discos de 2,8 cm de diámetro de la hoja de plantas de plantas de judía cultivadas en macetas, y estas se pulverizaron con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los discos de las hojas tratados se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de primer estadio sobre los discos. Los discos de las hojas y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este fue un ensayo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

A partir de estos resultados, con 100 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 90, 91, 104, 128, 137, 186, 193, 212, 213, 216 y 238 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 11: ensayo de control de chinche de hoja del arroz

Se sumergieron brotes de plántulas de trigo cuatro días después de la siembra durante 30 segundos en soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Los plántulas tratados se secaron al aire, a continuación se puso cada uno en un cilindro de vidrio y se liberaron dos larvas de chinche de hoja del arroz de segundo estadio en el mismo cilindro de vidrio. Después de la liberación de los insectos, el tubo se tapó y se mantuvo en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Con el fin de suministrar agua a la planta de trigo durante el ensayo, se permitió que la planta tomara agua desde la parte inferior del cilindro de vidrio. Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

A partir de estos resultados, con 50 ppm de aplicación foliar, los Compuestos 132, 141, 144, 183, 184, 189, 190, 192, 193, 194, 212, 227, 229, 230, 231, 233, 236, 239, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 12: ensayo de control de chinche verde de alas marrones

Se pulverizaron manzanas que se habían recogido recientemente en el campo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas con acetona/agua al 50 % (que contenía Tween 20 al 0,05 %). Las frutas tratadas se secaron al aire, se colocaron en tazas de plástico y se liberaron dos chinches verdes de alas marrones adultos en cada taza. Después de la liberación de los insectos, las frutas y los insectos se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Seis días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

5 A partir de estos resultados, con 50 ppm de aplicación foliar, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida que tenía al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 13: ensayo de control de escarabajo de la hoja de arroz

10 Se aplicaron localmente los compuestos de la invención preparados con una concentración predeterminada en acetona en una cantidad de 1 µl (por insecto) a los lomos de escarabajos adultos recogidos en el campo usando una microjeringa. Después del tratamiento químico, los escarabajos se transfirieron a plantones de arroz, colocándose cinco escarabajos en cada planta, y los plantones y los escarabajos se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Cuarenta y ocho horas después del tratamiento, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

20 A partir de estos resultados, con una dosificación de 5 µg/insecto, los Compuestos 1, 8 y 212 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 14: ensayo de control de mosca doméstica

25 Se aplicaron los compuestos de la invención preparados con una concentración predeterminada en acetona en una cantidad de 1 µl (por insecto) a los lomos de moscas hembra adultas criadas en interior. Después del tratamiento químico, las moscas se transfirieron a tazas de plástico, colocándose cinco moscas en cada taza, y se mantuvieron en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Veinticuatro horas después del tratamiento, se observó el estado de fulminación entre las moscas, y se calculó la tasa de fulminación a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$\text{Tasa de fulminación (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos fulminados}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos fulminados}} \right] \times 100$$

35 A partir de estos resultados, con una dosificación de 2 µg/insecto, los Compuestos 33, 212, 213, 214 y 216 exhibieron altos efectos insecticidas que tenían una tasa de fulminación de al menos un 80 %.

Ensayo de tratamiento por inmersión de raíz

40 Ejemplo de Ensayo 15: ensayo de control de cigarras marrón pequeñas

45 Se trataron las raíces de plantones de trigo 48 horas después de la siembra con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Después de permitir que las raíces absorbieran el compuesto químico durante 72 horas, se liberaron diez larvas de cigarras marrón pequeñas de segundo estadio en cada plantón. Los plantones tratados y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Cuatro días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

55 A partir de estos resultados, con una dosificación de 20 µg/plantón, los Compuestos 212, 213, 215, 216, 222, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 235, 237, 212, 213, 214, 215, 216, 222, 223, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 240 y 241 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ensayos de tratamiento por empapado de suelo

60 Ejemplo de Ensayo 16: ensayo de control de cigarras marrón pequeñas

65 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a tratamiento de empapado de suelo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Tres días después del tratamiento, se liberaron diez larvas de cigarras marrón pequeñas de segundo estadio en cada plantón. Los plantones tratados y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por

duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

5 A partir de estos resultados, con una dosificación de 0,05 mg/plantón, los Compuestos 212, 227, 229, 231, 233, 237, 238, 239, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad, y con una dosificación de 0,005 mg/plantón, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida que tenía un 95 % de mortalidad.

10 Ejemplo de Ensayo 17: ensayo de control de cigarras de dorso blanco del arroz

15 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a tratamiento de empapado de suelo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Tres días después del tratamiento, se liberaron diez larvas de cigarras de dorso blanco del arroz de segundo estadio en cada plantón. Los plantones tratados y las larvas se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

25 A partir de estos resultados, con una dosificación de 0,05 mg/plantón, los Compuestos 212, 227, 229 y 231 exhibieron altas actividades insecticidas que tenían al menos un 80 % de mortalidad.

Ejemplo de Ensayo 18: ensayo de control de gorgojo acuático del arroz

30 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a tratamiento de empapado de suelo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Dos días después del tratamiento, se liberaron cinco gorgojos acuáticos del arroz adultos en cada plantón. Los plantones y los insectos se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

40 A partir de estos resultados, con una dosificación de 0,1 mg/plantón, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida que tenía al menos un 80 % de mortalidad.

Efectos sobre plagas que tienen una baja susceptibilidad a los insecticidas

45 Ejemplo de Ensayo 19: ensayo de control de cigarras marrón del arroz

50 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a tratamiento de empapado de suelo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Tres días después del tratamiento, se liberaron diez larvas de cigarras marrón del arroz de segundo estadio que tenían una baja susceptibilidad a los insecticidas en cada plantón. Los plantones y los insectos se mantuvieron a continuación en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

60 Las plagas que se usan en este ensayo fueron insectos que se criaron en interior durante generaciones sucesivas a lo largo de un período de tiempo prolongado (línea susceptible), e insectos que se criaron en interior durante generaciones sucesivas después de recogerse (I) en 2007 en la Prefectura de Kumamoto y (II) en 2005 en la Prefectura de Fukuoka (líneas recogidas en campo).

65 Como resultado, el Compuesto 212 exhibió la mortalidad de un 100 % en todas las líneas en tratamiento con una dosificación de 0,05 mg/plantón, y exhibió una mortalidad de al menos un 90 % en todas las líneas con una dosificación de 0,005 mg/plantón. Por el contrario, cuando se aplicó con una dosificación de 0,05 mg/plantón, imidacloprid exhibió una mortalidad de un 100 % en la línea susceptible y mortalidades de un 40 % en (I) y un 60 % en (II).

A partir de estos resultados, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida frente a cigarras marrones del arroz que tenían una baja susceptibilidad a imidacloprid.

Ejemplo de Ensayo 20: ensayo de control de cigarras marrón pequeñas

5 Se sometieron plantones de arroz cultivados en macetas a tratamiento de empapado de suelo con soluciones de los compuestos de la invención con una concentración predeterminada preparadas en acetona/agua al 10 %. Tres días después del tratamiento, se liberaron diez larvas de cigarras marrón pequeñas de segundo estadio que tenían una baja susceptibilidad a los insecticidas en cada plantón. Los plantones y los insectos se mantuvieron a continuación  
10 en una cámara de incubación a 25 °C (período de luz de 16 horas, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de la liberación, se contaron los números de insectos vivos y muertos, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. El ensayo se llevó a cabo por duplicado.

$$15 \quad \text{Mortalidad (\%)} = \frac{\text{[número de insectos muertos]} \times 100}{\text{[número de insectos vivos + número de insectos muertos]}}$$

Las plagas que se usan en este ensayo fueron insectos que se criaron en interior durante generaciones sucesivas a lo largo de un período de tiempo prolongado (línea susceptible), e insectos que se criaron en interior durante generaciones sucesivas después de recogerse en 2006 en la Prefectura de Kumamoto (líneas recogidas en campo).

20 Como resultado, el Compuesto 212 exhibió la mortalidad de un 100 % en ambas líneas con una dosificación de 0,01 mg/plantón, y exhibió una mortalidad de al menos un 90 % en ambas líneas con una dosificación de 0,005 mg/plantón. Por el contrario, cuando se aplicó con una dosificación de 0,01 mg/plantón, imidacloprid exhibió una mortalidad de un 100 % en la línea susceptible y una mortalidad de un 50 % en la línea recogida en campo.  
25 Cuando se aplicó con una dosificación de 0,01 mg/plantón, fipronil exhibió una mortalidad de un 100 % en la línea susceptible y una mortalidad de un 70 % en la línea recogida en campo.

A partir de estos resultados, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida frente a cigarras marrones pequeñas que tenían una baja susceptibilidad a imidacloprid y fipronil.

Ejemplo de Ensayo 21: ensayos metabólicos *in vitro* del Compuesto 212 e imidacloprid usando extracto enzimático en bruto de mosca doméstica

35 Como se menciona en Pest Management Science, 59(3), 347-352 (2003) y the Journal of Pesticide Science, 29(2), 110-116 (2004), se conoce que imidacloprid se desactiva al incurrir en metabolismo oxidativo, que se piensa que es un mecanismo de adquisición de resistencia a este agente. El siguiente experimento se llevó a cabo para confirmar los efectos en las plagas que han adquirido tal resistencia.

40 Una cantidad de 10 ml de una solución de tampón fosfato potásico (pH 7,4, que contenía EDTA 1 mM) se añadió a moscas domésticas adultas (0,645 g), y las moscas se homogeneizaron exhaustivamente en un Physcotron (Niti-On Medical and Physical Instruments Manufacturing Co.). El homogenato se centrifugó a continuación a 10.000 g durante 15 minutos. El sobrenadante resultante se centrifugó adicionalmente a 100.000 g durante 60 minutos, para dar un precipitado. El precipitado se disolvió en 1 ml de un tampón fosfato potásico, y la solución resultante se usó como el extracto enzimático en bruto. Las operaciones de extracción enzimática se llevaron a cabo todas en hielo o  
45 4 °C.

Los reactivos se mezclaron en las siguientes proporciones en un tubo de 1,5 ml, y la reacción se efectuó a 25 °C durante 40 horas. Después de la reacción, se añadió 1 ml de acetona y la mezcla se agitó, después de lo cual el precipitado que se formó se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 minutos. La acetona del sobrenadante se retiró por destilación, y el precipitado se inyectó en un cromatógrafo líquido-espectrómetro de masas (LC/MS) y se llevó a cabo el análisis.

55 Extracto enzimático en bruto anterior: 300 µl;  
solución en DMSO del compuesto: 5 µl;  
solución de ácido glucosa 6 fosfórico: 5 µl;  
solución de NADP<sup>+</sup>: 5 µl;  
solución de ácido glucosa 6 fosfórico deshidrogenasa: 5 µl;  
tampón fosfato potásico (pH 7, 4, que contenía EDTA 1 mM): 180 µl.

60 <Condiciones de análisis>

Columna: Capcell Pak C18MG  
Composición de la fase móvil:

65 0 a 3 minutos: 85 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 10 % de solución acuosa de ácido fórmico (0,1 % v/v)  
3 a 30 minutos: 85 → 25 % de agua, 5 → 65 % de acetonitrilo, 10 % de solución acuosa de ácido fórmico

(0,1 % v/v)

30,1 a 36 minutos: 90 % de acetonitrilo, 10 % de solución acuosa de ácido fórmico (0,1 % v/v)

Temperatura de la columna: 40 °C

5 Caudal: 0,35 ml/min

Cantidad inyectada: 100 µl

Longitud de onda UV: Compuesto 212: 325 nm

Imidacloprid: 300 nm

10 Como resultado, la suma de los porcentajes de área superficial para los metabolitos fue de un 0,08 % en el caso del Compuesto N.º 212 y un 2,55 % en el caso de imidacloprid, que indica que la cantidad de metabolitos del Compuesto N.º 212 fue menor que la cantidad de metabolitos de imidacloprid. Los resultados anteriores sugieren que el Compuesto 212 puede controlar de forma eficaz incluso plagas resistentes que desactivan metabólicamente el imidacloprid.

15

Efectos de control sobre plagas parásitas de animales

Ejemplo de Ensayo 21: ensayo de control de garrapata (*Haemaphysalis longicornis*)

20 Se llenaron viales de vidrio que tenían una capacidad de 4 ml cada uno con 30 µl de una solución en acetona que contenía 200 ppm o 10 ppm de los respectivos compuestos. Estos viales llenos se colocaron en un agitador y se sacaron al aire mientras se hacían rotar, formando de ese modo películas secas de los compuestos en las paredes internas de los viales. Después de que los viales se hubieran secado durante al menos 24 horas, se liberaron diez garrapatas larvales (*Haemaphysalis longicornis*) en cada vial, después de lo cual los viales se taparon. A

25 continuación los viales se dejaron reposar en una cámara de incubación a 25 °C, 85 % de humedad y oscuridad completa. Un día después de la liberación, se contaron los números de garrapatas vivas y muertas, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula. Este ensayo se llevó a cabo por duplicado.

30 
$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[ \frac{\text{número de garrapatas muertas}}{\text{número de garrapatas vivas} + \text{número de garrapatas muertas}} \right] \times 100$$

35 Como resultado, con una dosificación de 200 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 18, 19, 20, 21, 39, 41, 42, 43, 45, 49, 50, 53, 58, 61, 72, 86, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 101, 102, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 114, 115, 119, 120, 130, 131, 132, 135, 137, 138, 165, 196, 199, 200, 204, 212, 213 y 214 exhibieron efectos garrapaticidas que tuvieron al menos un 80 % de mortalidad.

Con una dosificación de 10 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 19, 42, 43, 58, 88, 91, 93, 94, 165, 196, 208, 212, 213 y 214 exhibieron efectos garrapaticidas que tuvieron al menos un 80 % de mortalidad.

40 En ensayos similares, la mortalidad en el tratamiento con 10 ppm de imidacloprid fue de un 4 %.

Ejemplo de Ensayo 22: ensayo de control de garrapata (*Haemaphysalis longicornis*) en superficie corporal de ratón

45 Se afeitó el pelo ventral de un área que tenía un diámetro de aproximadamente 2 cm en ratones (ICR, machos de 5 semanas de edad), y se unió un tubo cónico de poliestireno de 15 ml de aproximadamente 1,5 cm de longitud al área afeitada usando pegamento instantáneo.

50 Se añadió gota a gota una cantidad de 20 µl de una dilución a 1000 veces del agente de control de plagas preparado de la misma forma que en el Ejemplo de Formulación 11 sobre la superficie corporal del ratón dentro del tubo unido. Después de que se dejara secar la solución a conciencia, se liberaron diez o más garrapatas larvales (*Haemaphysalis longicornis*) en el tubo, que a continuación se tapó. Tres días después de la liberación, se contaron los números de garrapatas vivas y muertas, y se calculó la mortalidad a partir de la siguiente fórmula.

55 
$$\text{Inhibición de alimentación de sangre (\%)} = 100 - \left[ \frac{\text{número de garrapatas alimentándose}}{\text{número de garrapatas vivas} + \text{número de garrapatas muertas}} \right] \times 100$$

Como resultado, el Compuesto 212 posterior exhibió una inhibición de alimentación de sangre de un 91 %.

Ejemplo de Ensayo 23: efectos en dirofilaria canina

60

Las actividades de los compuestos se evaluaron basándose en los cambios en la motilidad de microfilarias en dirofilaria canina. Los respectivos compuestos se disolvieron en un medio de cultivo líquido RPMI 1640 con una concentración de 3,13 ppm, después de lo cual se colocaron aproximadamente 20 microfilarias de dirofilaria canina en cada fluido de cultivo y se cultivaron a 37 °C. La mortalidad de las microfilarias de dirofilaria canina se observó

65 durante 48 horas después de que comenzara el cultivo, y se calificaron las actividades de los compuestos de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterio A: murieron al menos dos tercios de las dirofilarias;

B: básicamente todas las dirofilarias fueron afectadas de algún modo, o murieron al menos un tercio;

C: ninguna influencia, o murieron menos de un tercio de las dirofilarias.

- 5 Como resultado, con una dosificación de 3,13 ppm, los Compuestos 1, 2, 6, 7, 8, 9 y 10 tuvieron un efecto microfilaricida mayor o igual que el nivel B.

Los efectos microfilaricidas de los Compuestos con números 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 y 243, que son compuestos especialmente preferentes de acuerdo con la divulgación, se resumen en la Tabla 12.

10

Tabla 12



Además, los efectos frente a plagas que tienen una baja susceptibilidad a insecticidas de los Compuestos con números 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 y 243, que son compuestos especialmente preferentes de acuerdo con la divulgación, se resumen en la Tabla 13.

5

Tabla 13

	Cigarras marrón pequeña (empapado de suelo de arroz)				Cigarras marrón del arroz, baja susceptibilidad de Kumamoto (empapado de suelo de arroz)	
	0,05 mg/m aceta	0,01 mg/m aceta	0,005 mg/m aceta	0,002 mg/m aceta	0,05 mg/maceta	0,005 mg/maceta
212	100	100	95	85	100	90
227	90	100	75			
229	100	100	30			
231	100	100	70			
237	100	75				
238	100	100	33			
239	100	80	30			
242	100					
243	100					
Ejemplo Comparativo 2 (Documento de Patente 6, Compuesto 20)	20					
Ejemplo Comparativo 3 (Documento de Patente 4, Compuesto 2)	10					
Ejemplo Comparativo 4 (Documento de Patente 5, Ejemplo 4)	100	20			45	
Ejemplo Comparativo 5 (Documento de Patente 5, Ejemplo 3)	95	15			25	
Ejemplo Comparativo 6 (Documento de Patente 5, Ejemplo 5)	100	20			25	
Ejemplo Comparativo 7 (Documento de Patente 5, Ejemplo 7)	63	5			20	
Ejemplo Comparativo 8 (Documento de Patente 5, Ejemplo 6)	20					

**Aplicabilidad industrial**

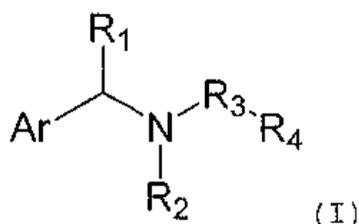
10 El derivado de amina de la presente invención tiene excelentes efectos insecticidas frente a la polilla dorso de diamante, el gusano cortador común, el pulgón del algodón, la cigarra marrón pequeña, la cigarra marrón del arroz, el saltahojas verde del arroz, la garrapata de cuerpo duro *Haemaphysalis longicornis*, y muchas otras plagas. Además, es capaz de exhibir potentes efectos incluso frente a insectos que tienen una baja susceptibilidad a insecticidas, particularmente cigarras delfácidos. Además, también es eficaz en el tratamiento de suelos y medios de cultivo de plantas y, debido a que es capaz de mitigar los riesgos de la exposición a productos químicos del

15 trabajador, se puede usar de forma segura para controlar plagas. Por lo tanto, la presente invención puede ser altamente beneficiosa en el campo del control de plagas.

También se desvela:

[cláusula 1] Un agente de control de plagas que comprende al menos un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo

[Comp. quim. 1]



5

(en la que Ar es un grupo fenilo que puede estar sustituido o un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido;

R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

10

R<sub>2</sub> es un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquinoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo O,O'-alquilfosforilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro;

15

R<sub>3</sub> es un grupo alquileo C<sub>1-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquenileno C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquinileno C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenileno que puede estar sustituido, o un grupo divalente heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido; y

20

R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido, un heterocíclico de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido, un átomo de halógeno, OR<sub>5</sub>, OCOR<sub>5</sub>, OCOOR<sub>5</sub>, COR<sub>5</sub>, COOR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, N-CO-OR<sub>8</sub>, N-CO-SR<sub>8</sub>, N-CS-OR<sub>8</sub>, N-CS-SR<sub>8</sub>, N-O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-OR<sub>8</sub>, O-CO-SR<sub>8</sub>, O-CS-OR<sub>8</sub>, O-CS-SR<sub>8</sub>, S-CS-OR<sub>8</sub>, S-CS-SR<sub>8</sub>, S-CO-OR<sub>8</sub>, S-CO-SR<sub>8</sub>, S-CS-R<sub>8</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O-CO-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O-CS-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, S-CO-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> o S-CS-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;

25

en los que R<sub>5</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo aralquilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;

30

R<sub>8</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, pudiendo estar sustituido el sustituyente con un átomo de halógeno, un grupo alquinoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi C<sub>1-4</sub> o un grupo alquiltio C<sub>1-4</sub>;

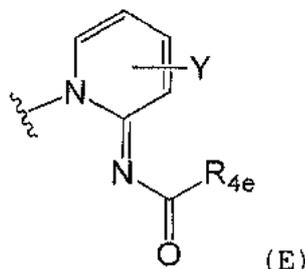
35

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo que puede estar sustituido (pudiendo estar sustituido el sustituyente con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquiloxi C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo bencilo que puede estar sustituido (pudiendo estar sustituido el sustituyente con un halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un halógeno o un grupo alquiloxi C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un halógeno),

40

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman conjuntamente un anillo e indican un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, o N, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> forman conjuntamente un anillo e indican un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y N, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar conjuntamente un grupo de fórmula (E)

[Comp. quim. 2]



en la que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro, y R<sub>4e</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno;

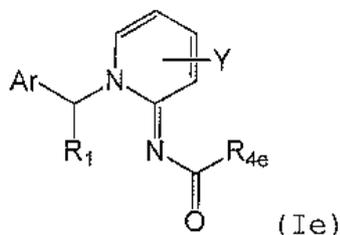
con la condición de que si Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un halógeno, en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno).

[cláusula 2] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 1, en el que Ar en la fórmula (I) es un grupo 6-cloro-3-piridilo o un grupo 5-cloro-3-tiazolilo.

[cláusula 3] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 1 o 2, en el que R<sub>2</sub> en la fórmula (I) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

[cláusula 4] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de la siguiente fórmula (Ie).

[Comp. quim. 3]



[cláusula 5] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 4, en el que R<sub>4e</sub> en la fórmula (Ie) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un átomo de halógeno.

[cláusula 6] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 4, en el que Y en la fórmula (Ie) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[cláusula 7] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 4, en el que R<sub>4e</sub> en la fórmula (Ie) es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un átomo de halógeno, e Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[cláusula 8] El agente de control de plagas de acuerdo con la cláusula 4, en el que el compuesto de fórmula (Ie) es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, N-[1-((2-cloropiridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida.

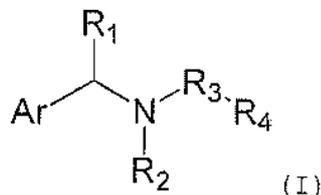
[cláusula 9] El agente de control de plagas de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 8, que tiene actividad de control de plagas sobre al menos un tipo de plaga seleccionada entre el grupo que consiste en plagas de lepidópteros, plagas de hemípteros, plagas de tisanópteros, plagas de dípteros, plagas de coleópteros, pulgas y garrapatas parásitas de animales, y dirofilarias caninas.

[cláusula 10] El agente de control de plagas de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en el que la plaga es una plaga agrícola/hortícola o una plaga parásita de animales

[cláusula 11] El agente de control de plagas de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en el que la plaga es una plaga resistente a pesticidas.

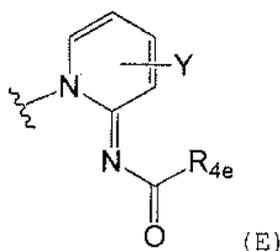
[cláusula 12] Un derivado de amina de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo

[Comp. quim. 4]



- 5 (en la que Ar es un grupo fenilo que puede estar sustituido o un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido;  
 R<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sub>2</sub> es un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo carbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un grupo O,O'-alquilfosforilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro;  
 R<sub>3</sub> es un grupo alquileo C<sub>1-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquileo C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquileo C<sub>2-8</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenileno que puede estar sustituido, o un grupo divalente heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede estar sustituido; y  
 R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido, un heterocíclico de 3 a 8 miembros que puede estar sustituido, un átomo de halógeno, OR<sub>5</sub>, OCOR<sub>5</sub>, OCOOR<sub>5</sub>, COR<sub>5</sub>, COOR<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, SOR<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, N-CO-OR<sub>8</sub>, N-CO-SR<sub>8</sub>, N-CS-OR<sub>8</sub>, N-CS-SR<sub>8</sub>, N-O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-R<sub>8</sub>, O-CO-OR<sub>8</sub>, O-CO-SR<sub>8</sub>, O-CS-OR<sub>8</sub>, O-CS-SR<sub>8</sub>, S-CS-OR<sub>8</sub>, S-CS-SR<sub>8</sub>, S-CO-OR<sub>8</sub>, S-CO-SR<sub>8</sub>, S-CS-R<sub>8</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O-CO-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O-CS-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, S-CO-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> o S-CS-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;  
 en los que R<sub>5</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo aralquilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno;  
 R<sub>8</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, pudiendo estar sustituido el sustituyente con un átomo de halógeno, un grupo alquilo carbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, un grupo benzoilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenilo que puede estar sustituido (pudiendo estar sustituido el sustituyente con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo bencilo que puede estar sustituido (pudiendo estar sustituido el sustituyente con un halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-9</sub> que puede estar sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que puede estar sustituido con un halógeno),  
 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman conjuntamente un anillo e indican un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, o N, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> forman conjuntamente un anillo e indican un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y  
 si Ar es un grupo piridilo que puede estar sustituido o un grupo pirimidilo que puede estar sustituido, N, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar conjuntamente un grupo de fórmula (E)

[Comp. quím. 5]



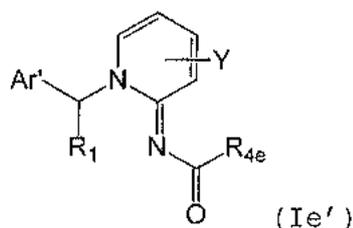
5 en la que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro, y R<sub>4e</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno; con la condición de que si Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, y si Ar es un grupo 6-cloro-3-piridilo, entonces R<sub>1</sub> no es un átomo de hidrógeno, Y no es un grupo 5-metilo y R<sub>4e</sub> no es un grupo trifluorometilo).

10 [cláusula 13] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 12, en el que Ar en la fórmula (I) es un grupo 6-cloro-3-piridilo o un grupo 5-cloro-3-tiazolilo.

15 [cláusula 14] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 12 o 13, en el que R<sub>2</sub> en la fórmula (I) es un grupo alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> en el que el resto alquilo puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

[cláusula 15] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 12, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de la siguiente fórmula (Ie').

[Comp. quím. 6]



20 (en la que Ar' es un grupo piridilo que puede estar sustituido o un grupo pirimidilo que puede estar sustituido; Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro; y R<sub>4e</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un halógeno; con la condición de que si Ar' es un grupo 6-cloro-3-piridilo, entonces R<sub>1</sub> no es un átomo de hidrógeno, Y no es un grupo 5-metilo y R<sub>4e</sub> no es un grupo trifluorometilo).

25 [cláusula 16] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 15, en el que R<sub>4e</sub> en la fórmula (Ie') es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un átomo de halógeno.

30 [cláusula 17] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 15, en el que Y en la fórmula (Ie') es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[cláusula 18] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R<sub>4e</sub> en la fórmula (Ie') es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un átomo de halógeno e Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

35 [cláusula 19] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la cláusula 15, en el que el compuesto de fórmula (Ie') es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, N-[1-((2-cloropiridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,3,3,3-

pentafluoropropanamida.

[cláusula 20] El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 12 a 19, que tiene actividad de control de plagas sobre al menos un tipo de plaga seleccionada entre el grupo que consiste en plagas de lepidópteros, plagas de hemípteros, plagas de tisanópteros, plagas de dípteros, plagas de coleópteros, pulgas y garrapatas parásitas de animales, y dirofilarias caninas.

5

[cláusula 21] Un método para controlar plagas, que comprende la etapa de usar el agente de control de plagas de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9 o el derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 12 a 20.

10

[cláusula 22] Un método para controlar plagas agrícolas/hortícolas, que comprende la etapa de tratar semillas de plantas, raíces, tubérculos, bulbos, rizomas, suelo, una solución nutriente en nutricultura, un medio de cultivo sólido en nutricultura, o un vehículo para el crecimiento de plantas, con el agente de control de plagas de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9 o el derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 12 a 20, induciendo de ese modo al compuesto a penetrar y translocarse en las plantas.

15

[cláusula 23] El método de acuerdo con la cláusula 21, en el que la plaga es una plaga agrícola/hortícola o una plaga parásita de animales.

[cláusula 24] El método de acuerdo con la cláusula 21, en el que la plaga es una plaga resistente a pesticidas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un derivado de amina, que es N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida y exhibe un punto de fusión de 155 a 158 °C en calorimetría diferencial de barrido (DSC) medido con una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min.
- 10 2. El derivado de amina de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos de ángulos de difracción al menos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ) en el análisis de difracción de rayos X de polvo medido usando Cu-K $\alpha$  como fuente de rayos X:  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,7 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,3 \pm 0,2^\circ$ ,  $30,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $35,3 \pm 0,2^\circ$ .
3. El derivado de amina de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que es un cristal.

Fig. 1

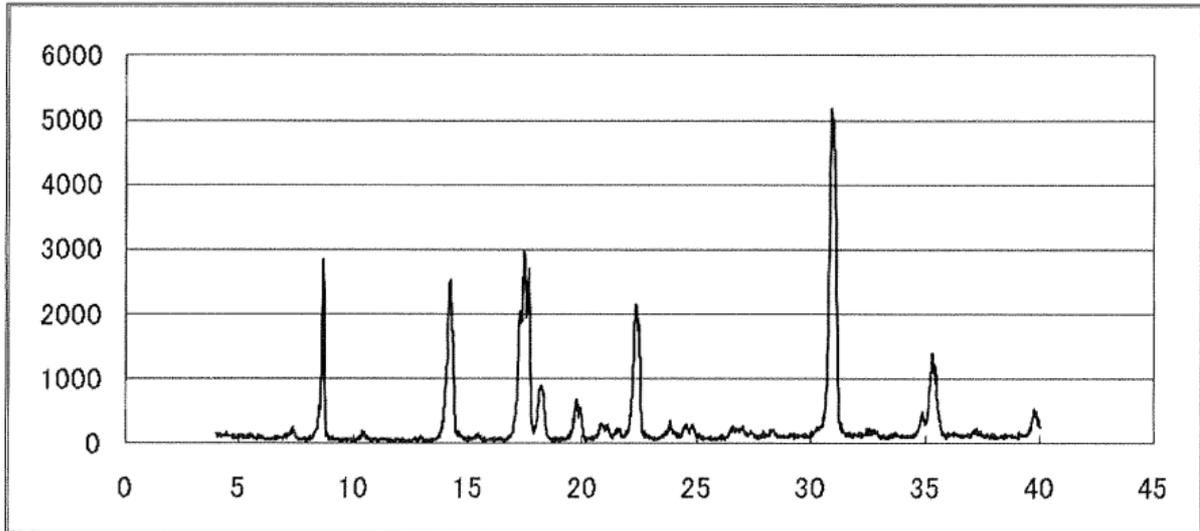


Fig. 2

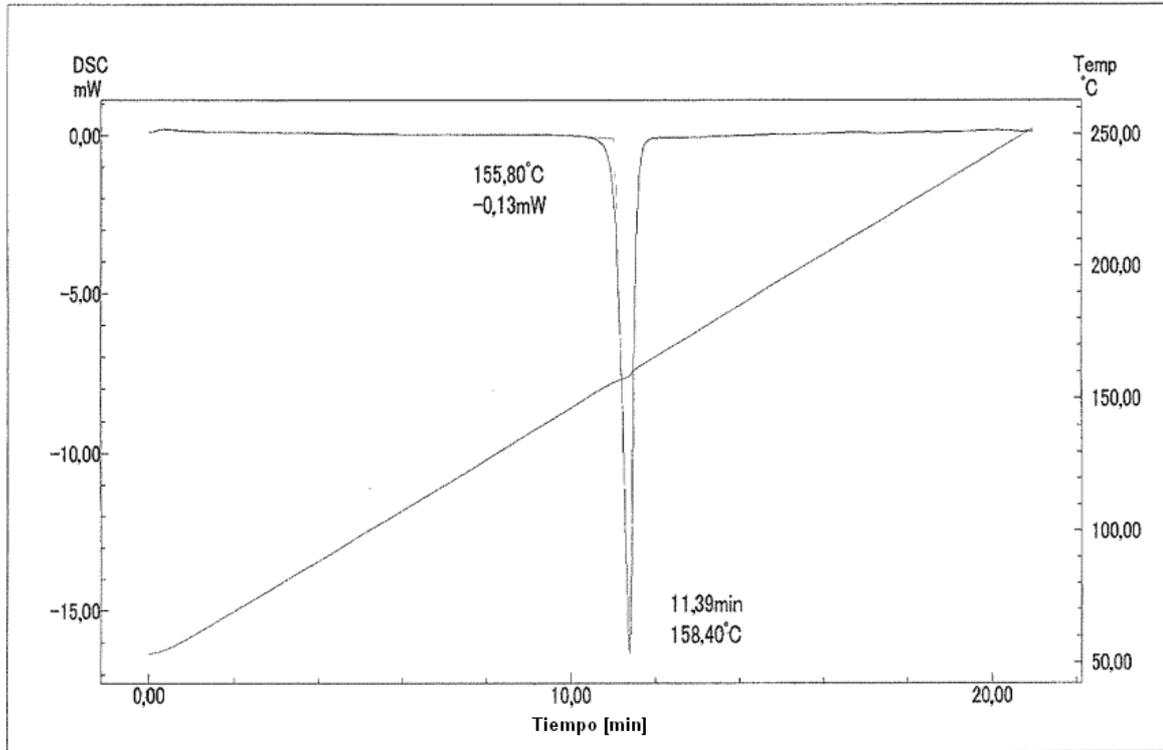


Fig. 3

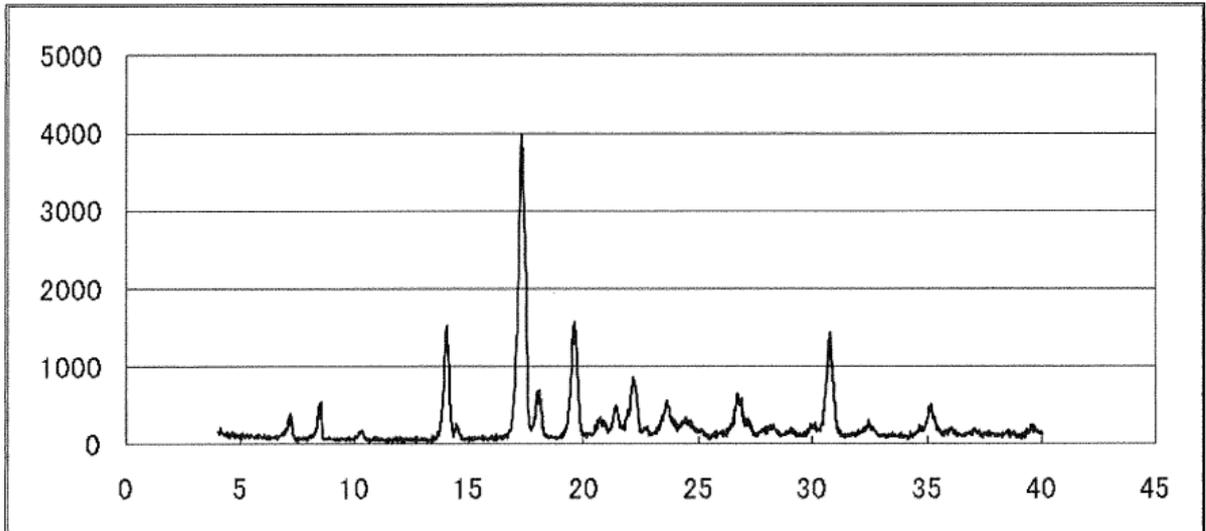


Fig. 4

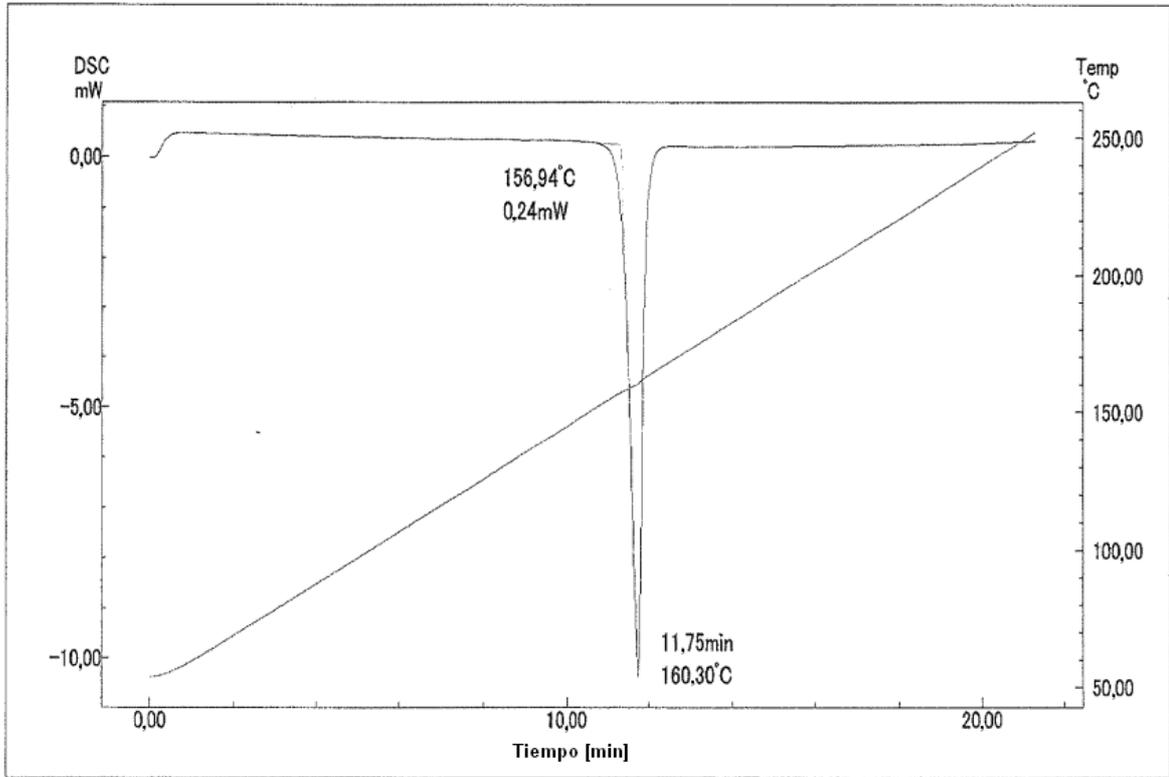


Fig. 5

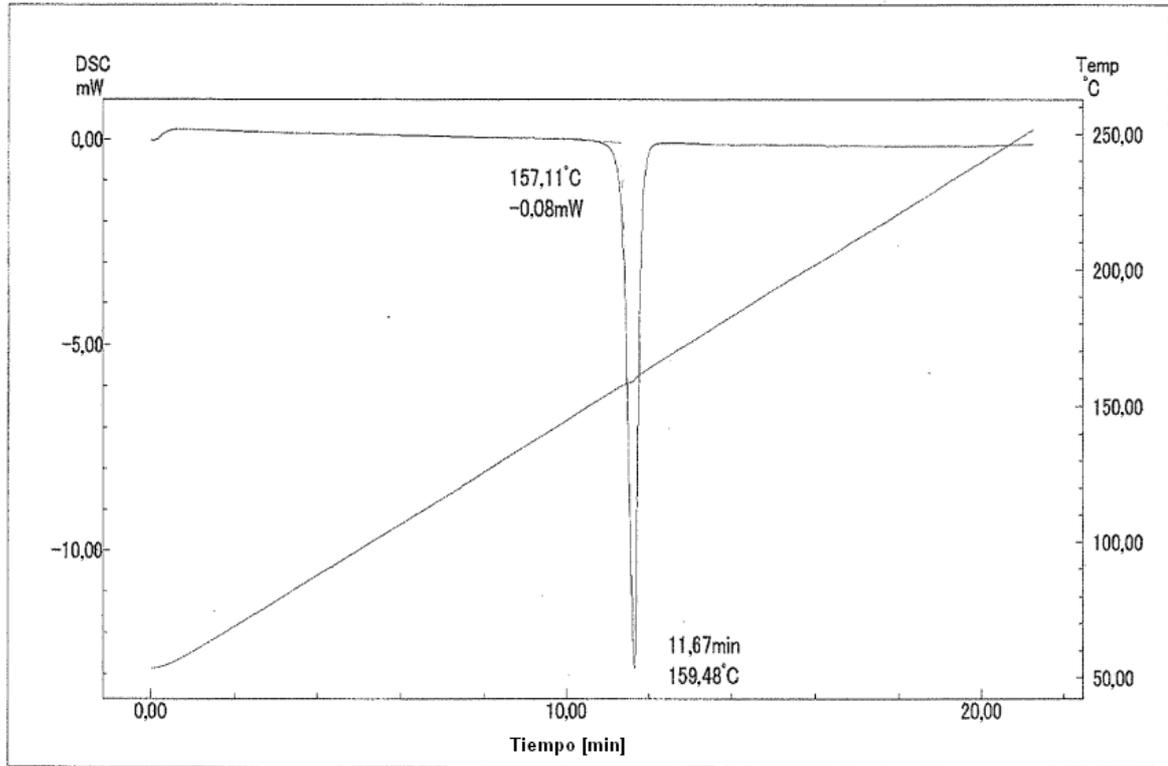


Fig. 6

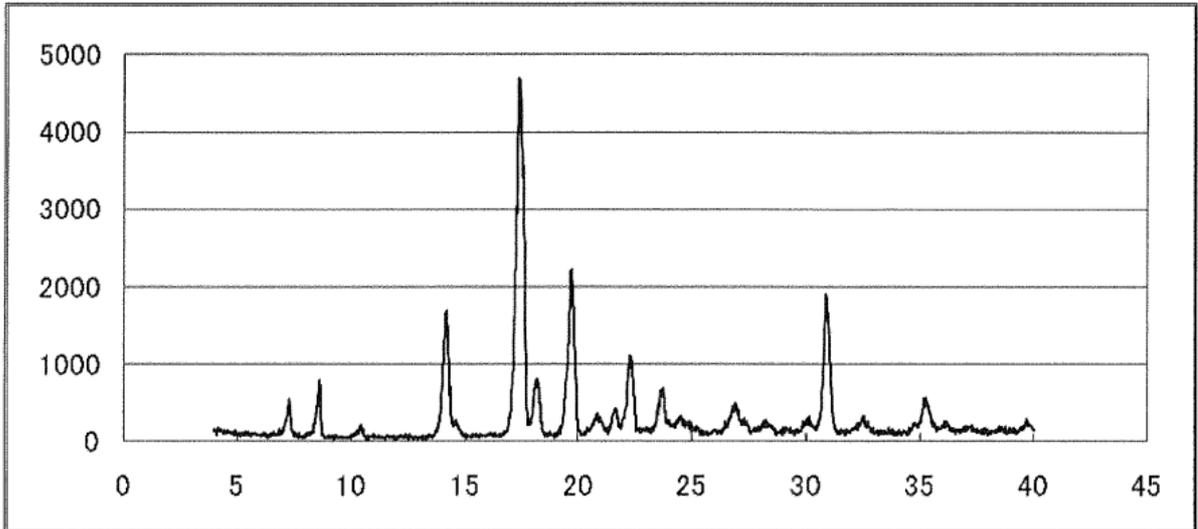


Fig. 7

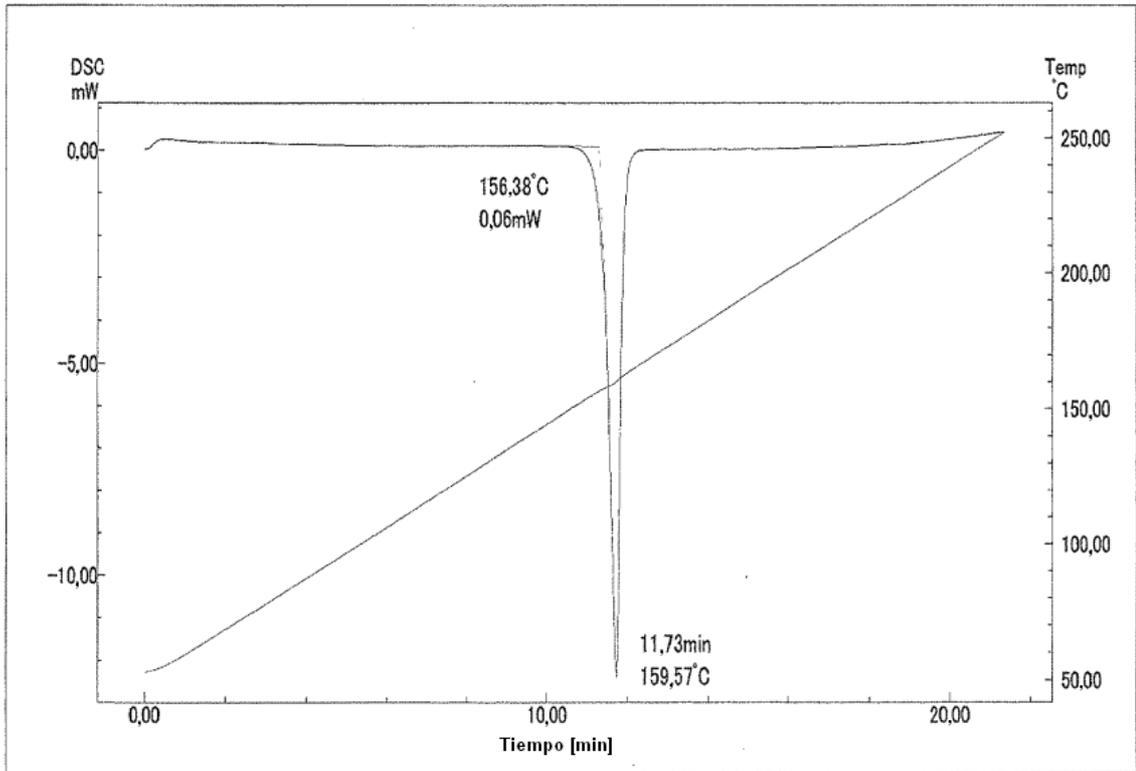


Fig. 8

