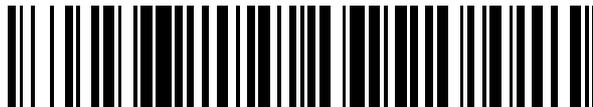


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 420**

51 Int. Cl.:

C07D 487/02 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A01N 37/32 (2006.01)

A01N 43/92 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012 PCT/EP2012/056253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12136751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12714646 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2694507**

54 Título: **Compuestos hetero-bicíclicos N-sustituídos y derivados para combatir plagas de animales**

30 Prioridad:

08.04.2011 US 201161473209 P

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PAULINI, RALPH;
BEYER, CARSTEN;
BASTIAANS, HENRICUS MARIA MARTINUS y
RANKL, NANCY, B.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 626 420 T3

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

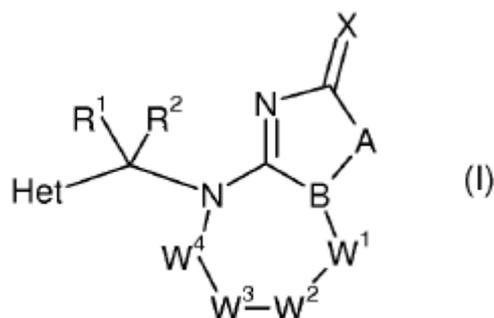
DESCRIPCIÓN

Compuestos hetero-bicíclicos N-sustituídos y derivados para combatir plagas de animales

La presente invención se relaciona con compuestos hetero-bicíclicos N-sustituídos, con los enantiómeros, diastereómeros y sales de los mismos y con composiciones que comprenden dichos compuestos. La invención también se relaciona con el uso de los compuestos hetero-bicíclicos N-sustituídos, de sus sales o de composiciones que los comprenden para combatir plagas de animales. Adicionalmente la invención también se relaciona con métodos para aplicar dichos compuestos. Las plagas de animales destruyen cultivos en crecimiento y cosechados y atacan viviendas de madera y estructuras comerciales, que provocan grandes pérdidas económicas al suministro de alimentos y a propiedades. Aunque se conocen un gran número de agentes pesticidas, debido a la capacidad que tienen las plagas objetivo de desarrollar resistencia a dichos agentes, subsiste la necesidad continua de nuevos agentes para combatir plagas de animales. En particular, las plagas de animales como insectos y acáridos son difíciles de ser controladas efectivamente.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que tienen una buena actividad pesticida, especialmente contra insectos y contra acáridos difíciles de controlar.

Se ha encontrado que estos objetos se resuelven mediante derivados hetero-bicíclicos N-sustituídos de la fórmula general I:



en la que

X es O o S;

A se selecciona del grupo que consiste de O, S, NR³, CR⁴R⁵, A^{1a}-A^{1b} y A^{2a}=A^{2b}, en la que

A^{1a}, A^{1b} se seleccionan cada uno de O, S, NR³ o CR⁴R⁵, con la condición de que

A^{1a} y A^{1b} no representen O y/o S al mismo tiempo, y

A^{2a}, A^{2b} sean independientemente uno del otro N o CR⁶;

B es N o CR⁷;

W¹, W², W³ y W⁴ representan un grupo de cadena conectado a N y B, y formando de esta manera un heterociclo de 5, 6, o 7 miembros saturado o insaturado, en el que W¹, W², W³ y W⁴ cada uno representa individualmente CR⁶, CR⁴R⁵, N, NR³, O, S(O)_n o C=Y, en la que

Y se selecciona de C(R⁶)₂, O, S o NR³, y en la que

W² y W³ pueden representar adicionalmente cada uno de forma individual, o juntos, un enlace sencillo o doble; y con la condición de que

(i) no más de dos de W¹, W², W³ y W⁴ representan O, NR³, S(O)_n o C=Y al mismo tiempo, y/o

(ii) si dos de W¹, W², W³ y W⁴ representan O o S(O)_n, entonces por lo menos un átomo de carbono está presente entre ellos;

Het es un heterociclo saturado, insaturado o aromático unido a C de 5 o 6 miembros, que tiene por lo menos un grupo heteroátomo, seleccionado de O, S y N-R³, como miembro del anillo y opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno adicionales como miembro del anillo, en la que

el heterociclo es no sustituido o lleva en sus átomos de carbono 1 o 2 radicales R⁸, en el que

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, alquinoiloxi C₂-C₆, alquiltio C₁-C₄, CN, NO₂, S(O)_mR^c, C(O)R^c,

$C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$ y $C(S)NR^aR^b$, en la que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquenoilo y alquinoilo mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

5 R^1 , R^2 se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , CN, NO_2 , $C(O)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$, $C(S)NR^aR^b$ y $S(O)_mR^c$, wherein los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi y alquiltio mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ; o

10 R^1 y R^2 forman, junto con el átomo de carbono, al cual se unen, un carbociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que cada uno de los átomos de carbono de dicho carbociclo son no sustituidos o pueden llevar cualquier combinación de 1 o 2 radicales R^d .

15 R^3 se selecciona, y si más de uno de R^3 está presente, independientemente del otro, del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $C(O)R^c$, $C(S)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$, $C(S)NR^aR^b$ y $S(O)_mR^c$ y $S(O)_mNR^aR^b$, y en la que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno y alquino anteriormente mencionados son no sustituidos o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

20 R^4 , R^5 independientemente se seleccionan uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 , en la que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno y alquino anteriormente mencionados son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

R^6 se selecciona, y si más de uno de R^6 está presente, independientemente del otro, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y alquiltio C_1-C_6 , en la que átomos de carbono de los radicales mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

25 R^7 tienen uno de los significados dados para R^6 , o

R^7 representa un enlace en el átomo vecino W^1 de tal manera que B y W^1 se conectan por un enlace doble, con la condición de que, en este caso W^1 no represente CR^4R^5 , NR^3 , O, $S(O)_n$ o $C=Y$;

R^a , R^b se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 y alquino C_3-C_6 ;

30 R^c se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;

35 R^d se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , alquiltio C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , alquiltio alquilo C_1-C_4 , en el que todos los átomos de carbono de los 10 radicales mencionados anteriormente son no sustituidos o pueden ser parcial o completamente halogenados, NO_2 , CN, NR^eR^f , $C(O)R^c$, $C(S)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$, $C(S)NR^aR^b$ o $S(O)_mR^c$, $S(O)_mNR^aR^b$, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_1-C_4 y heteroaril-alquilo C_1-C_4 ,

en la que los anillos de los últimos cuatro radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que, independientemente uno del otro se seleccionan de halógeno, NO_2 , CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;

40 R^e , R^f se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , $C(O)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$ y $C(S)NR^aR^b$;

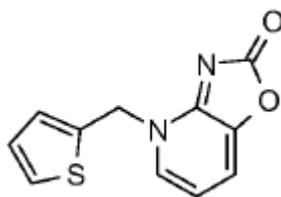
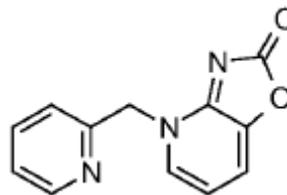
n, m son enteros seleccionado de 0, 1 o 2;

y/o sus enantiómeros o diastereómeros o sales veterinarias o agrícolamente aceptables, y

45 con la condición de que, el compuesto de la fórmula (I) no está representando 4-piridin-2-ilmetil-4H-oxazol[4,5-b]piridin-2-ona o 4-tiofen-2-ilmetil-4H-oxazol[4,5-b]piridin-2-ona.

Dichos compuestos hetero-bicíclicos N-sustituidos insecticidas activos de acuerdo con la presente invención no se han descrito en la técnica anterior.

50 El documento CH 461489 muestra dos ejemplos de derivados de oxazol, a saber 4-piridin-2-ilmetil-4H-oxazol[4,5-b]piridin-2-ona y 4-tiofen-2-ilmetil-4H-oxazol[4,5-b]piridin-2-ona

ejemplo 9b³)ejemplo 11b³)

- 5 para propósitos farmacéuticos, tales como tener propiedades analgésicas y antiinflamatorias. No se divulgan derivados hetero-bicíclicos -N-sustituidos en el documento CH 461 489 y no se describe actividad pesticida de ninguno de los compuestos aquí. Los compuestos enamino(tio) carbonilo sustituidos que tienen actividad pesticida se describen en los documentos DE 10 2006 015 467, DE 10 2006 015 470, WO2007/115647 y WO2009/121507. Los derivados de isoxazol pesticidas activos se describen en el documento DE 198 38 138. Las carbonilo amidinas cíclicas insecticidas se divulgan en el documento WO 2010/005692 y EP 0 259 738 describe compuestos heterocíclicos sustituidos con actividad insecticida.
- 10 Los compuestos hetero-bicíclicos-N-sustituidos de la fórmula I, y sus sales agrícolamente aceptables son altamente activas contra plagas de animales, es decir artrópodos y nemátodos perjudiciales, especialmente contra insectos y acáridos difíciles de controlar.
- De acuerdo con lo anterior, la presente invención se relaciona con compuestos hetero-bicíclicos N-sustituidos de la fórmula general I, con sus sales agrícola o veterinariamente aceptables, sus enantiómeros o diastereómeros.
- 15 Más aún, la presente invención se relaciona con e incluye las siguientes realizaciones:
- composiciones agrícolas y veterinarias que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, diastereómero o sal del mismo;
 - un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, diastereómero o sal del mismo para uso en un método para combatir plagas de animales;
 - 20 - un método no terapéutico para combatir plagas de animales que comprende poner en contacto las plagas de animales, su hábitat, criadero, suministro de alimento, planta, semilla, suelo, área, material o entorno en el que las plagas de animales se hacen crecer o pueden crecer, o los materiales, plantas, semillas, suelos, superficies o espacios que se van a proteger del ataque o infestación animal con una cantidad pesticidamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, diastereómero o sal del mismo;
 - 25 - un método para proteger cultivos del ataque o infestación por plagas de animales, que comprende poner en contacto un cultivo con una cantidad pesticidamente efectiva de por lo menos un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, diastereómero o sal del mismo;
 - un método para la protección de propagación de plantas, especialmente semillas, de insectos del suelo y de las raíces y brotes de plántulas de insectos del suelo y foliares que comprende poner en contacto las semillas antes de siembra y/o después de pregerminación con por lo menos un compuesto de la fórmula I, o los enantiómeros, diastereómeros o sales de los mismos;
 - 30 - semillas que comprenden un compuesto de la fórmula I o un enantiómero, diastereómero o sal del mismo;
 - compuestos de la fórmula I o los enantiómeros, diastereómeros o sales veterinarias aceptables de los mismos para uso en un método para combatir parásitos en y sobre animales.
 - 35 - compuestos de la fórmula I como se define aquí para uso en el tratamiento, control, prevención o protección de animales no humanos contra infestación o infección por parásitos que comprende administrar o aplicar por vía oral, tópica o parental a los animales no humanos una cantidad parasíticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o los enantiómeros, diastereómeros y/o sales veterinarias aceptables del mismo.
- 40 La presente invención especialmente se relaciona con material de propagación de plantas, en particular como se mencionó anteriormente para las semillas, que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o sal agrícolamente aceptable del mismo.
- La presente invención se relaciona con cada posible estereoisómero de los compuestos de la fórmula I, es decir con enantiómeros o diastereómeros únicos, así como también con mezclas de los mismos.
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden ser amorfos o pueden existir en uno o más diferentes estados cristalinos (polimorfos) o modificaciones que pueden tener diferentes propiedades macroscópicas tales como estabilidad o mostrar diferentes propiedades biológicas tales como actividades. La presente invención incluye

compuestos tanto amorfos como cristalinos de la fórmula I, mezclas de diferentes estados cristalinos o modificaciones del compuesto respectivo I, así como las sales amorfas o cristalinas de los mismos.

Las sales de los compuestos de la fórmula I son preferiblemente sales agrícolamente y/o veterinariamente aceptables. Se pueden formar en un método habitual, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto con un ácido del anión en cuestión si el compuesto de fórmula I tiene una funcionalidad básica o al hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula I con una base adecuada. Las sales útiles para agricultura o veterinaria adecuadas son especialmente las sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de aquellos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen ningún efecto adverso sobre la acción de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los cationes adecuados son en particular los iones de metales alcalinos, preferiblemente litio, sodio y potasio, de los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio, magnesio y bario, y de los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, zinc y hierro, y también de amonio (NH_4^+) y amonio sustituido en el que uno a cuatro de los átomos de hidrógeno se reemplazan por alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo o bencilo. Ejemplos de iones de amonio sustituidos comprende metilamonio, isopropilamonio, dimetilamonio, diisopropilamonio, trimetilamonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, 2-hidroxiethylamonio, 2-(2-hidroxiethoxy)etil-amonio, bis(2-hidroxiethyl) amonio, benciltrimetilamonio y benciltriethylamonio, adicionalmente iones de fosfonio, iones de sulfonio, preferiblemente tri(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfonio, y iones de sulfoxonio, preferiblemente tri(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$)sulfoxonio.

Los aniones de sales de adición de ácido útiles son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, sulfato de hidrógeno, sulfato, dihidrógeno fosfato, hidrógeno fosfato, fosfato, nitrato, hidrógeno carbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, y los aniones de ácidos alcanóicos $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato. Se pueden formar al hacer reaccionar los compuestos de las fórmulas I con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en las anteriores definiciones de las variables son - al igual que el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros del grupo.

El prefijo $\text{C}_n\text{-C}_m$ indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El "halógeno" se tomará para significar flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "parcial o completamente halogenado" se tomará para significar que 1 o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 o todos los átomos de hidrógeno de un radical dado se han reemplazado por un átomo de halógeno, en particular, por flúor o cloro.

El término "alquilo $\text{C}_n\text{-C}_m$ " como se utiliza aquí (y también en alquilamino $\text{C}_n\text{-C}_m$, di- alquilamino $\text{C}_n\text{-C}_m$, alquilaminocarbonilo $\text{C}_n\text{-C}_m$, di-alquilamino $\text{C}_n\text{-C}_m$)carbonilo, alquiltio $\text{C}_n\text{-C}_m$, alquilsulfino $\text{C}_n\text{-C}_m$ y alquilsulfonilo $\text{C}_n\text{-C}_m$) se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado que tiene n a m, por ejemplo 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

El término "haloalquilo $\text{C}_n\text{-C}_m$ ", como se utiliza aquí (y también en haloalquilsulfino $\text{C}_n\text{-C}_m$ y haloalquilsulfonilo $\text{C}_n\text{-C}_m$) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de n a m átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 10, en particular de 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos se pueden reemplazar por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, por ejemplo haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares. El término haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ en particular comprende fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, que es sinónimo con metilo o etilo, en el que 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor, tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y pentafluorometilo.

De forma similar, "alcoxi $\text{C}_n\text{-C}_m$ " y "alquiltio $\text{C}_n\text{-C}_m$ " (o alquilsulfeno $\text{C}_n\text{-C}_m$, respectivamente) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen n a m átomos de carbono, por ejemplo 1 a 10, en particular 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) unidos a través de enlaces de oxígeno o azufre, respectivamente, en cualquier enlace en el grupo alquilo. Ejemplos incluyen alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi, futher alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_4$ tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, y n-butiltio.

De acuerdo con lo anterior, los términos "haloalcoxi C_n-C_m" y "haloalquiltio C_n-C_m" (o haloalquilsulfenilo C_n-C_m, respectivamente) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen n a m átomos de carbono, por ejemplo 1 a 10, en particular 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) unidos a través de enlaces de oxígeno o azufre, respectivamente, en cualquier enlace en el grupo alquilo, donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos se pueden reemplazar por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, por ejemplo haloalcoxi C₁-C₂, tal como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y pentafluoroetoxi, adicionalmente haloalquiltio C₁-C₂, tal como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio y pentafluoroetiltio y similares. De forma similar los términos fluoroalcoxi C₁-C₂ y fluoroalquiltio C₁-C₂ se refieren a fluoroalquilo C₁-C₂ que se une al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "alqueno C₂-C_m" como se utiliza aquí se entiende un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado o no saturado que tiene 2 a m, por ejemplo 2 a 10 o 2 a 6 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

El término "alquino C₂-C_m" como se utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado o no saturado que tiene 2 a m, por ejemplo 2 a 10 o 2 a 6 átomos de carbono y que contiene por lo menos un enlace triple, tal como etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y similares.

El término "alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄" como se utiliza aquí se refiere a alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo ejemplos específicos similares mencionados anteriormente, en los que un átomo de hidrógeno del radical alquilo se reemplaza por un grupo alcoxi C₁-C₄.

El término "cicloalquilo C₃-C_m" como se utiliza aquí se refiere a radicales cicloalifáticos saturados de 3 a m miembros monocíclicos, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclodecilo.

El término "arilo" como se utiliza aquí se refiere a un radical hidrocarburo aromático tal como naftilo o en particular fenilo.

El término "anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros" como se utiliza aquí se refiere a anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término "anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos" o "que contiene grupos de heteroátomos", en el aquellos grupo(s) de heteroátomo (s) se seleccionan entre N, O, S, NO, SO y SO₂ y son miembros en el anillo, tal como se utiliza aquí, se refiere a radicales monocíclicos, los radicales monocíclicos son saturados, parcialmente insaturados o aromáticos. El radical heterocíclico se puede unir al resto de la molécula a través de un miembro de anillo de carbono o a través de un miembro de anillo de nitrógeno.

Ejemplos de anillos heterocíclicos o heterociclos saturados de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros incluyen: Oxirano, aziridino, azetidino, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, 5-pirazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 2-oxazolidinilo, 4-oxazolidinilo, 5-oxazolidinilo, 3-isoxazolidinilo, 4-isoxazolidinilo, 5-isoxazolidinilo, 2-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 5-tiazolidinilo, 3-isotiazolidinilo, 4-isotiazolidinilo, 5-isotiazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidin-5-ilo, 1,2,4-triazolidin-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidin-2-ilo, 1,3,4-triazolidin-2-ilo, 2-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 3-hexahidropiridazinilo, 4-hexahidropiridazinilo, 2-hexahidropirimidinilo, 4-hexahidropirimidinilo, 5-hexahidropirimidinilo, 2-piperazinilo, 1,3,5-hexahidrotiazin-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotiazin-3-ilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolin-2-ilo, 1-oxotiomorfolin-3-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-2-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-3-ilo, hexahidroazepin-1-, -2-, -3- o -4-ilo, hexahidrooxepinilo, hexahidro-

1,3-diazepinilo, hexahidro-1,4-diazepinilo, hexahidro- 1,3-oxazepinilo, hexahidro-1,4-oxazepinilo, hexahidro-1,3-dioxepinilo, hexahidro-1,4-dioxepinilo y similares.

Ejemplos de anillos heterocíclicos o heterociclicos parcialmente insaturados de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros incluyen: 2,3-dihidrofur-2-ilo, 2,3-dihidrofur-3-ilo, 2,4-dihidrofur-2-ilo, 2,4-dihidrofur-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,4-dihidrotien-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, 2-isoxazolin-3-ilo, 3-isoxazolin-3-ilo, 4-isoxazolin-3-ilo, 2-isoxazolin-4-ilo, 3-isoxazolin-4-ilo, 4-isoxazolin-4-ilo, 2-isoxazolin-5-ilo, 3-isoxazolin-5-ilo, 4-isoxazolin-5-ilo, 2-isotiazolin-3-ilo, 3-isotiazolin-3-ilo, 4-isotiazolin-3-ilo, 2-isotiazolin-4-ilo, 3-isotiazolin-4-ilo, 4-isotiazolin-4-ilo, 2-isotiazolin-5-ilo, 3-isotiazolin-5-ilo, 4-isotiazolin-5-ilo, 2,3-dihidropirazol-1-ilo, 2,3-dihidropirazol- 2-ilo, 2,3-dihidropirazol-3-ilo, 2,3-dihidropirazol-4-ilo, 2,3-dihidropirazol-5-ilo, 3,4-dihidropirazol-1-ilo, 3,4-dihidropirazol-3-ilo, 3,4-dihidropirazol-4-ilo, 3,4-dihidropirazol-5-ilo, 4,5-dihidropirazol-1-ilo, 4,5-dihidropirazol-3-ilo, 4,5-dihidropirazol- 4-ilo, 4,5-dihidropirazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol- 5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol- 2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-di- o tetrahidropiridinilo, 3-di- o tetrahidropiridazinilo, 4 di- o tetrahidropiridazinilo, 2-di- o tetrahidropirimidinilo, 4-di- o tetrahidropirimidinilo, 5 di- o tetrahidropirimidinilo, di- o tetrahidropirazinilo, 1,3,5-di- o tetrahidrotriazin-2-ilo, 1,2,4-di- o tetrahidrotriazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 3,4,5,6-tetrahidro[2H]azepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,4,7 tetrahidro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,6,7 tetrahidro[1H]azepin-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahidrooxepinilo, tal como 2,3,4,5-tetrahidro[1 H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,4,7 tetrahidro[1H]oxepinEP 2 694 507 B1 2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,6,7 tetrahidro[1H]oxepin-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahidro-1,3-diazepinilo, tetrahidro- 1,4-diazepinilo, tetrahidro-1,3-oxazepinilo, tetrahidro-1,4-oxazepinilo, tetrahidro-1,3-dioxepinilo y tetrahidro-1,4-dioxepinilo.

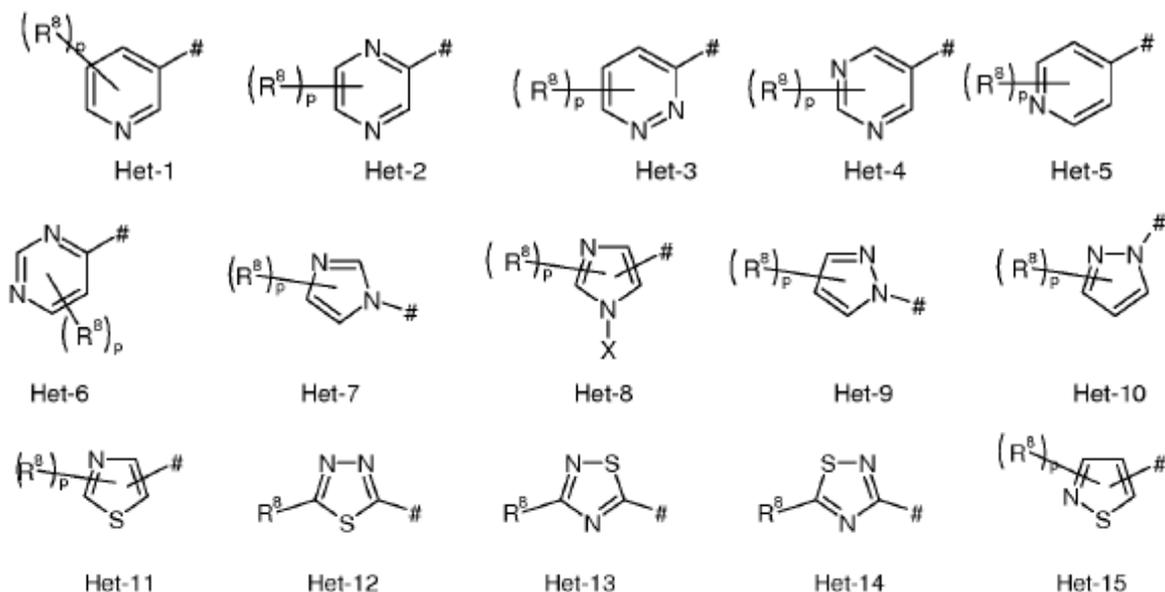
Ejemplos de anillos heterociclicos (hetarilo) o heteroaromáticos son: 2-furilo, 3-furilo, 2- tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazo-lilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4 tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,3,4-triazol-2-ilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 2-pirazinilo. Un "alquileo C₂-C_m" es una cadena alifática saturada ramificada o preferiblemente no ramificada divalente que tiene 2 a m, por ejemplo 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo CH₂CH₂, -CH(CH₃)-, CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃), CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, y CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂.

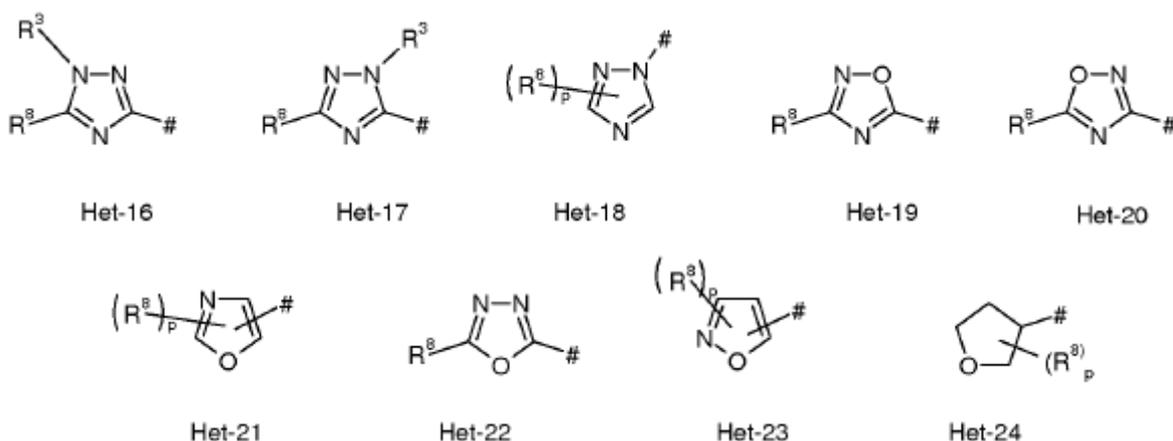
Preferencias

Las realizaciones y compuestos preferidos de la presente invención se bosquejan en los siguientes párrafos.

Las observaciones hechas adelante se refieren a las realizaciones preferidas de las variables de los compuestos de la fórmula I, especialmente con respecto a sus sustituyentes X, A, B, W¹, W², W³, W⁴, Het, R¹ y R² son válidos por su propia cuenta y, en particular, en cada posible combinación entre sí.

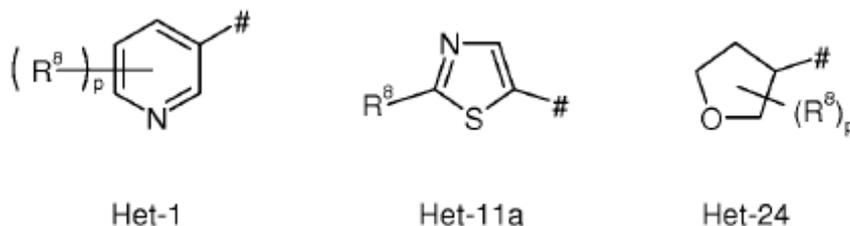
Quando # aparece en una fórmula que muestra una subestructura preferida de un compuesto de la presente invención, esta denota el enlace de unión en la molécula restante. Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que Het se selecciona del grupo que consiste de radicales de las fórmulas Het-1 a Het-24:





y en la que # denota el enlace en la fórmula (I), p es 0, 1 o 2 y R^8 tiene el significado como se definió adicional y anteriormente.

- 5 Especialmente se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que Het se selecciona del grupo que consiste de radicales de las fórmulas Het-1, Het-11 a y Het-24:



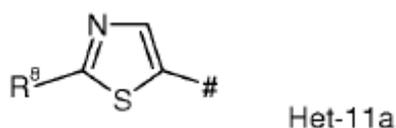
en las que R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 , y en las que los átomos de carbono de los dos últimos radicales pueden ser parcial o completamente halogenados, y p es 0, 1 o 2.

- 10 Especialmente se prefieren más los compuestos de la fórmula (I), en la que Het es Het-1a:



y en la que R^8 es como se definió adicional y anteriormente. Preferiblemente R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 , y en la que los átomos de carbono de los dos últimos radicales pueden ser parcial o completamente halogenados.

- 15 Especialmente se prefieren más los compuestos de la fórmula (I), en la que Het es Het-11a:



y en la que R^8 es como se definió adicional y anteriormente. Preferiblemente R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 , y en la que los átomos de carbono de los dos últimos radicales pueden ser parcial o completamente halogenados.

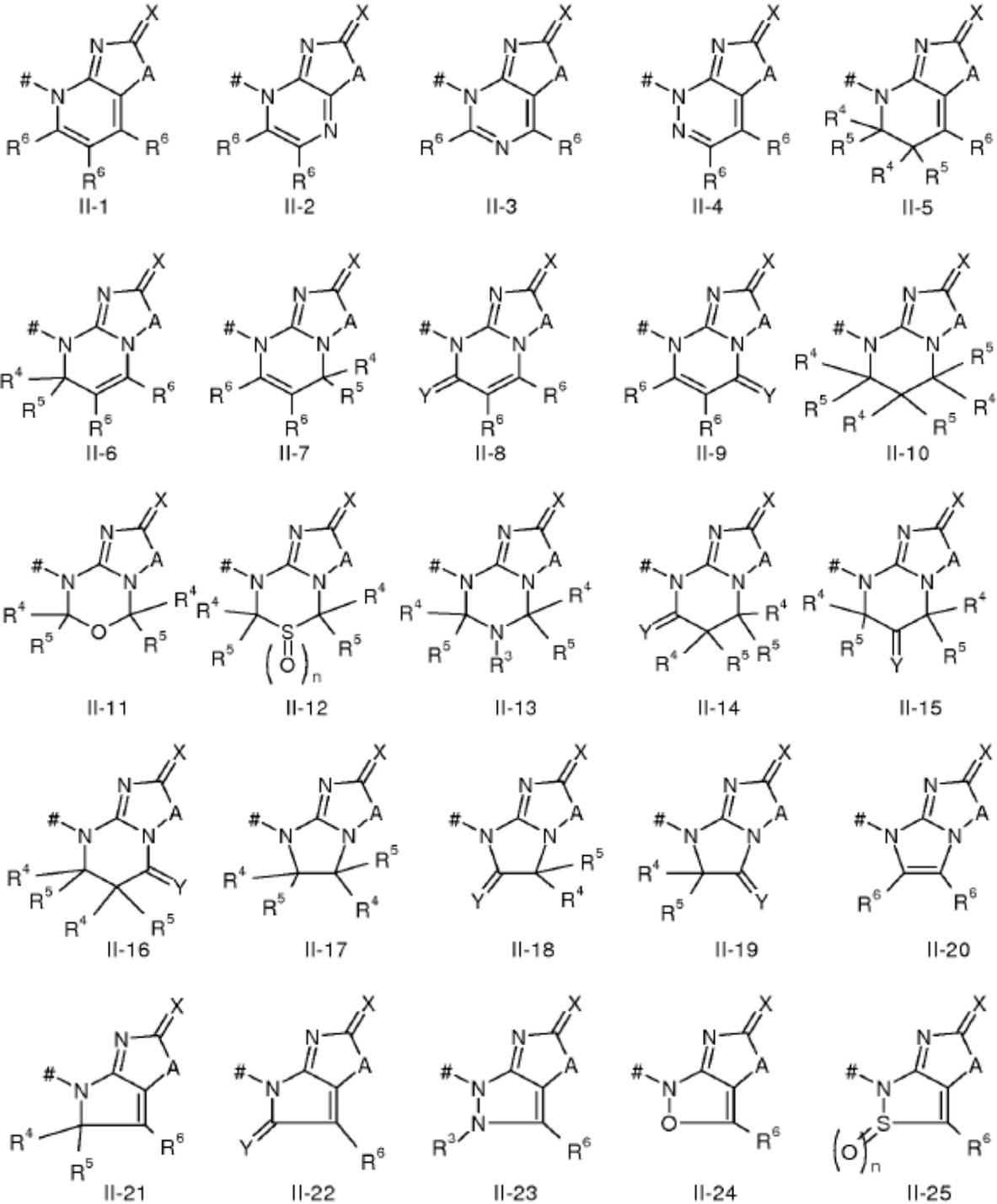
- 20 Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 y R^2 , independientemente del otro, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 .

Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que A se selecciona de O, S o CH=CH.

Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que B es N o CR^7 , y en la que R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que B es CR⁷, y en la que R⁷ representa un enlace en el átomo vecino W¹ de tal manera que B y W¹ se conectan por un enlace doble, y en la que W¹ es N o CR⁶, y en la que R⁶ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

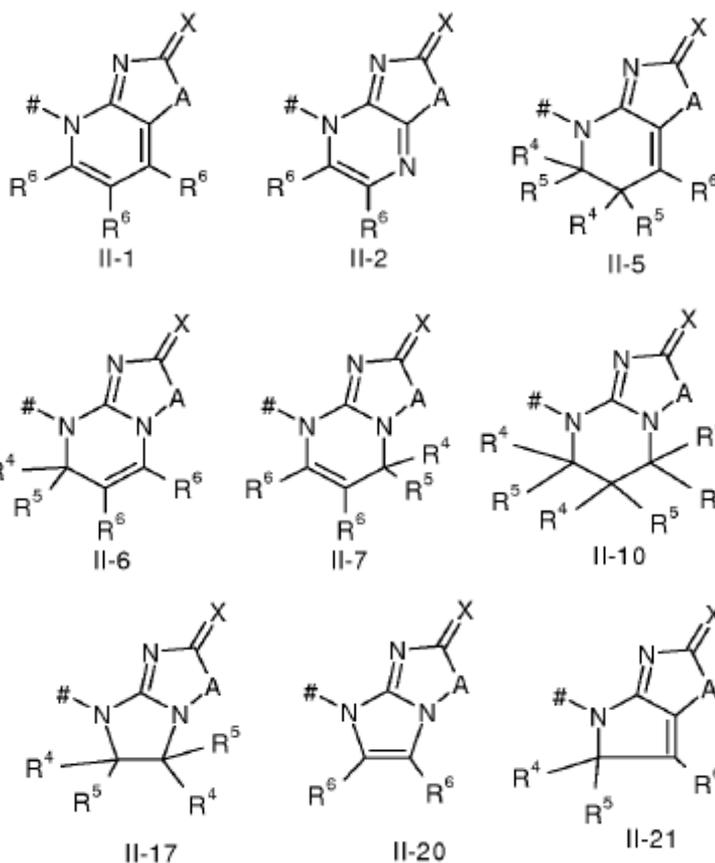
5 Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que W¹, W², W³ y W⁴ forman junto con N y B se ligan a, un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, en la que el grupo B-W¹-W²-W³-W⁴-N junto con el anillo anular forma un biciclo seleccionado del grupo de radicales de las fórmulas II-1 a II-25:



10

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂ y A, X, Y y R³ y n son como se definió adicional y anteriormente.

Especialmente se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que el grupo B-W¹-W²-W³-W⁴-N junto con el anillo anular forma un biciclo seleccionado del grupo de radicales de las fórmulas II-1, II-2, II-5, II-6, II-7, II-10, II-17, II-20 y II-21.



5

en la que R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan preferiblemente e independientemente del otro de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

10

especialmente preferidos R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro de hidrógeno, halógeno y metilo; y

en la que A se selecciona preferiblemente de O, S o CH=CH;

especialmente preferido A se selecciona de O o S;

especialmente más preferido A se selecciona de O;

especialmente más preferido A se selecciona de S; y

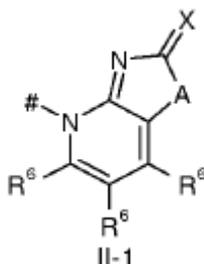
15

en la que X se selecciona preferiblemente de O o S;

especialmente preferido X es seleccionado de O;

especialmente preferido X es seleccionado de S.

Especialmente se prefieren más los compuestos de la fórmula (I), en la que el grupo B-W¹-W²-W³-W⁴-N junto con el anillo anular forma un radical biciclo de las fórmulas II-1:



en la que R⁶ se selecciona preferiblemente e independientemente del otro de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃;

especialmente preferido R⁶ se selecciona independientemente del otro de hidrógeno, halógeno y metilo; y

5 en la que A se selecciona preferiblemente de O o S;

especialmente más preferido A se selecciona de O;

especialmente más preferido A se selecciona de S; y

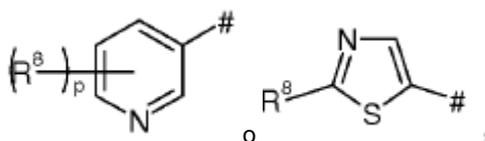
en la que X se selecciona preferiblemente de O o S;

especialmente preferido X es seleccionado de O;

10 especialmente preferido X es seleccionado de S.

Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que

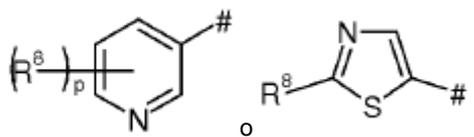
Het es



15 y en la que R⁶ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄, y p es 0, 1 o 2; y en la que A es O, S o CH=CH, X es O o S, y R¹ y R² independientemente se seleccionan uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y trifluorometilo, o R¹ y R² forman junto con el átomo de carbono al que se unen, un anillo ciclopropano.

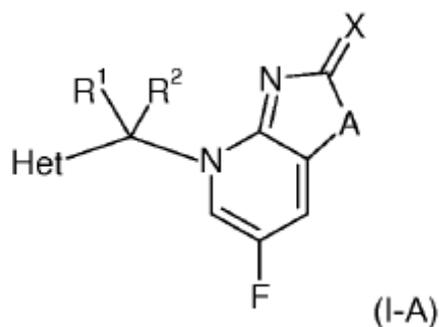
Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la que

Het es

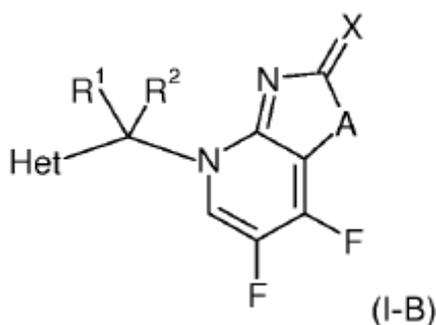


20 y en la que R⁶ se selecciona del grupo que consiste de halógeno y haloalquilo C₁-C₄, y p es 1 o 2; y en la que A es O o S, X es O o S, y R¹ y R² ambos son hidrógeno.

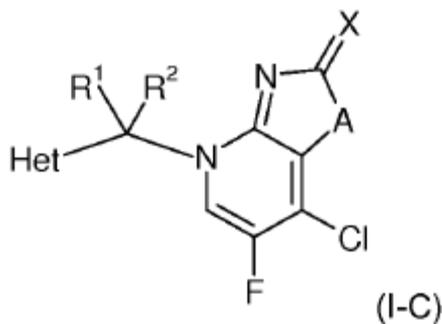
25 Ejemplos de compuestos especialmente preferidos de la fórmula I se dan aquí adelante. Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-A), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



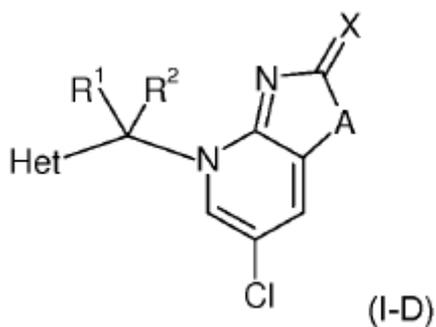
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-B), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



5 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-C), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.

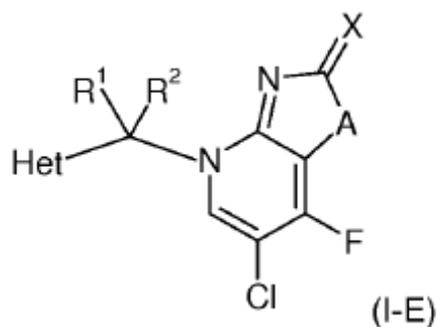


Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-D), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.

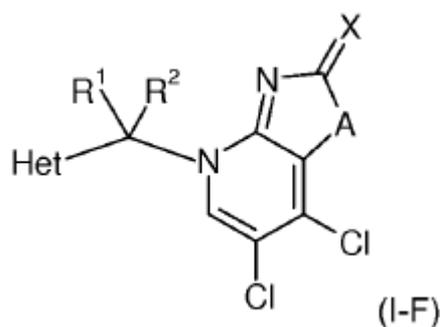


10

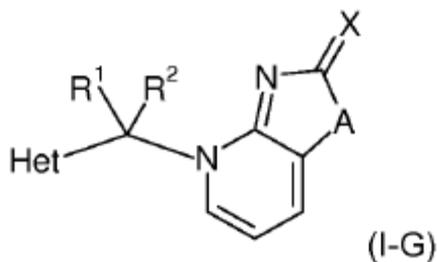
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-E), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



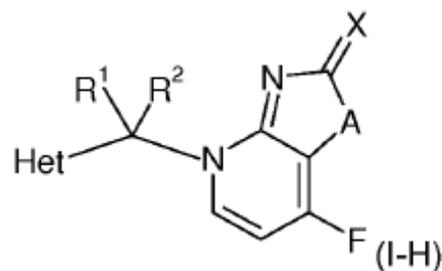
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-F), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



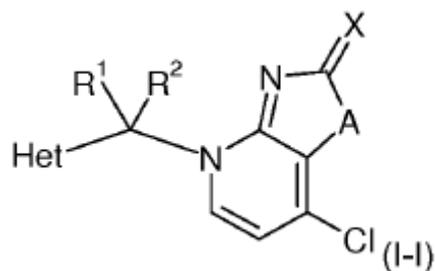
- 5 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-G), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



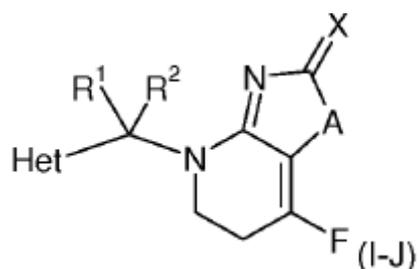
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-H), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



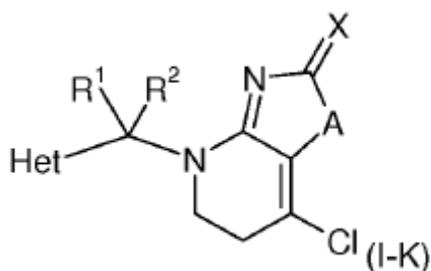
- 10 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-I), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



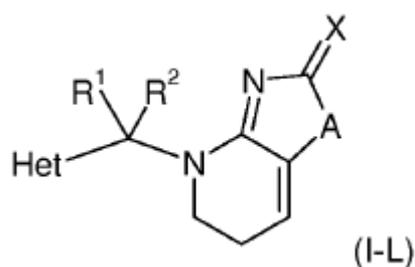
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-J), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



- 5 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-K), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.

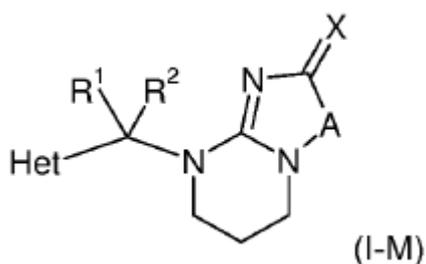


Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-L), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.

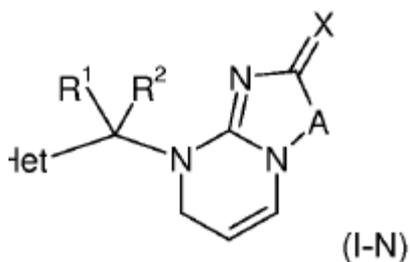


10

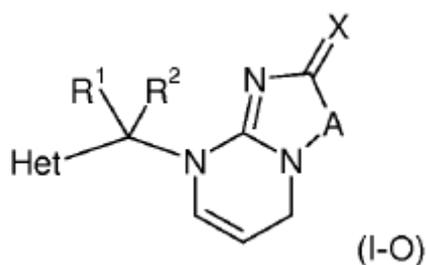
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-M), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



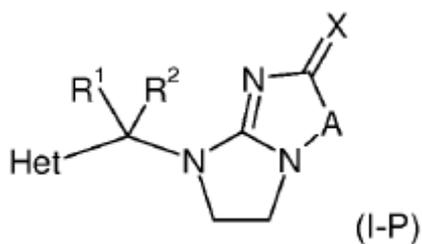
Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-N), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



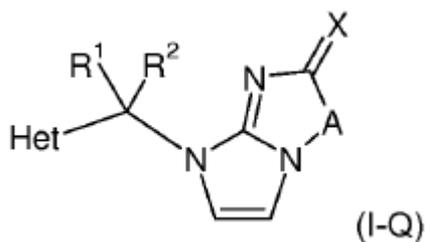
5 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-O), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-P), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



10 Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-Q), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.



Ejemplos de dichos compuestos especialmente preferidos son compuestos de la fórmula (I-R), en la que A, X, R¹, R² y Het tienen los significados dados en cualquiera de las líneas 1 a 192 de la tabla C.

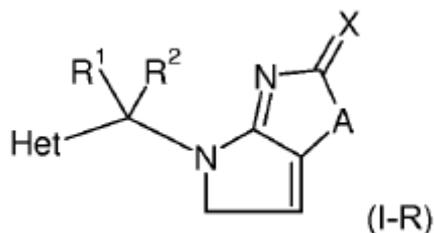
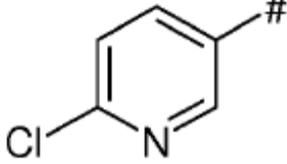
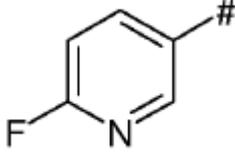
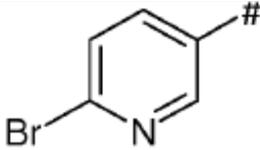
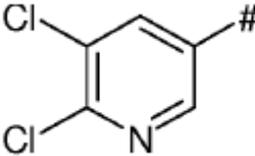
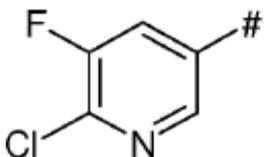
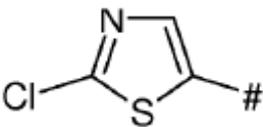
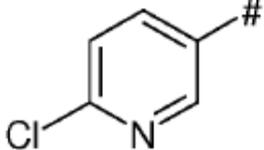
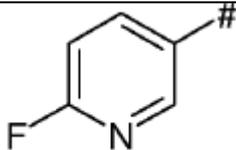
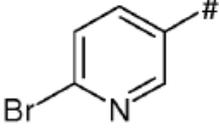
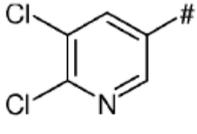
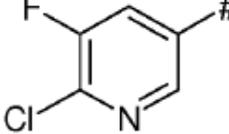
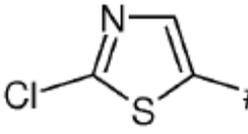
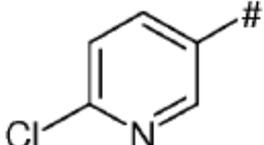
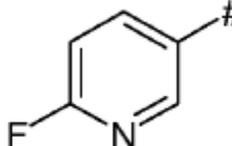
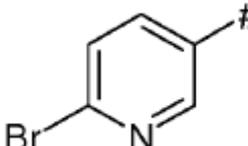
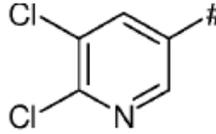
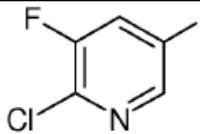
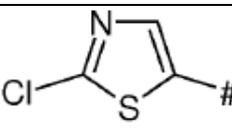
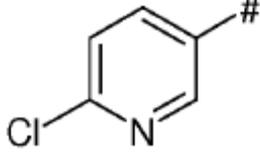
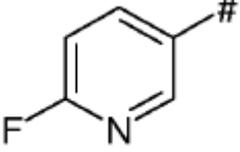
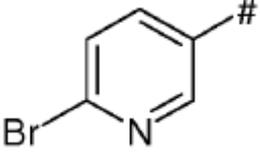
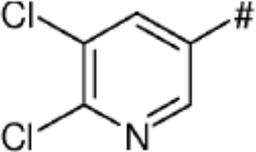
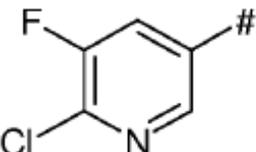
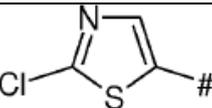
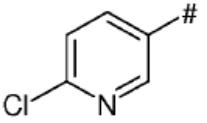
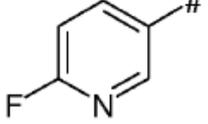
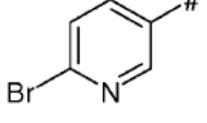
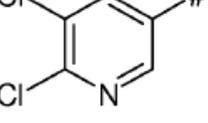
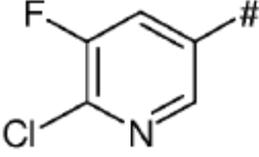
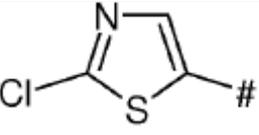
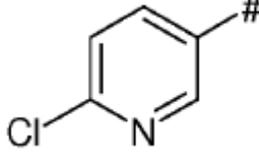
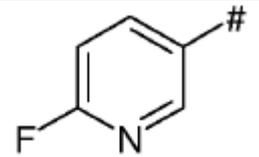
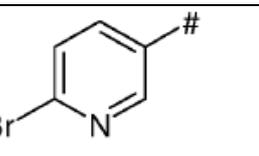
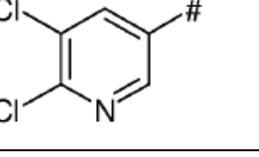
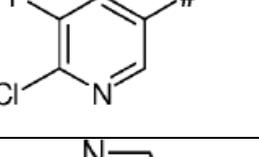
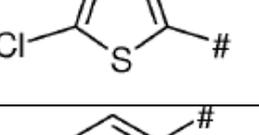
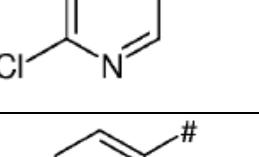
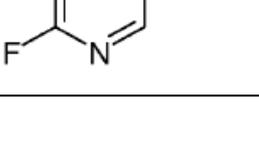


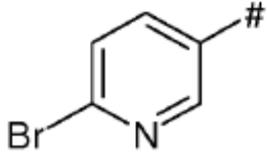
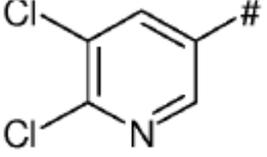
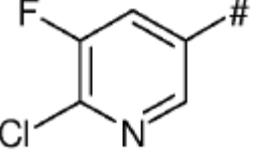
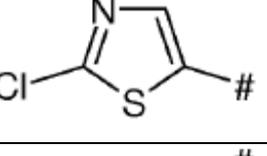
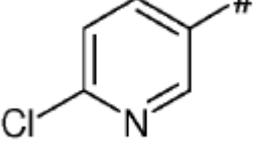
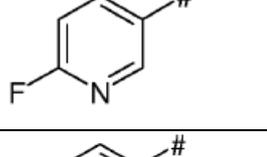
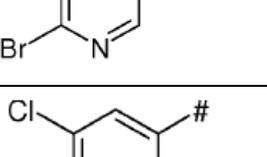
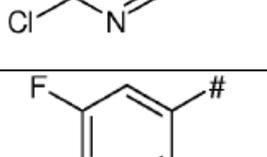
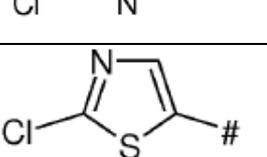
Tabla C:

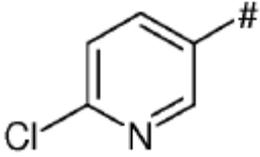
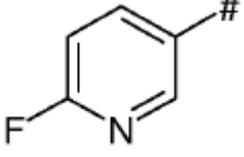
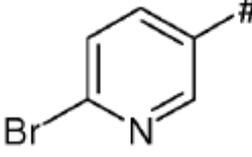
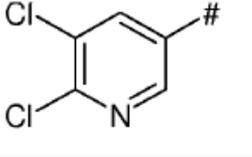
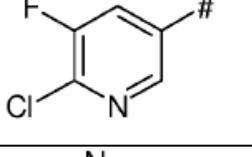
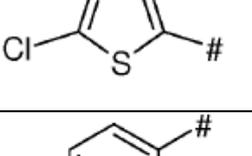
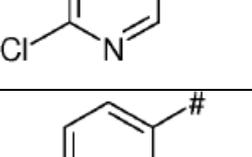
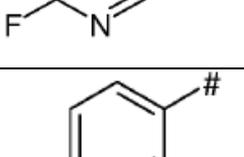
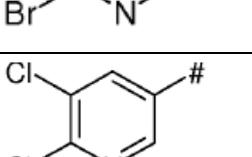
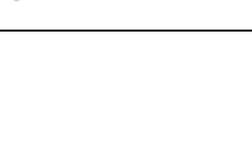
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.1		H	H	O	O
C.2		H	H	O	O
C.3		H	H	O	O
C.4		H	H	O	O
C.5		H	H	O	O
C.6		H	H	O	O
C.7		H	H	O	S
C.8		H	H	O	S

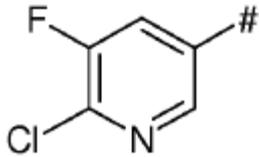
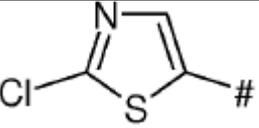
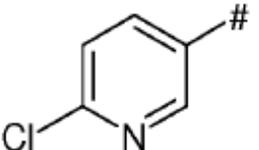
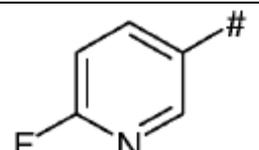
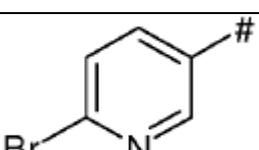
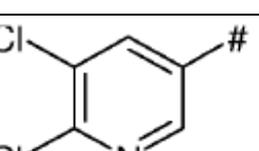
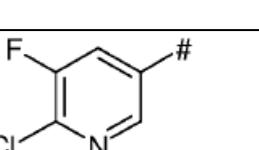
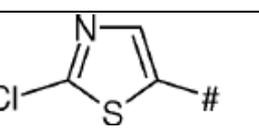
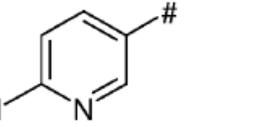
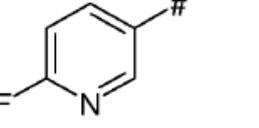
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.9		H	H	O	S
C.10		H	H	O	S
C.11		H	H	O	S
C.12		H	H	O	S
C.13		H	H	S	O
C.14		H	H	S	O
C.15		H	H	S	O
C.16		H	H	S	O
C.17		H	H	S	O
C.18		H	H	S	O

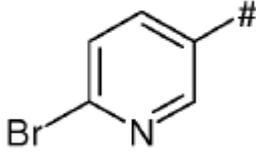
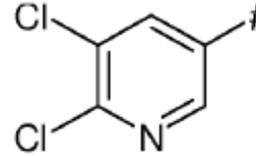
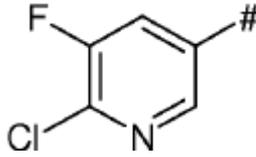
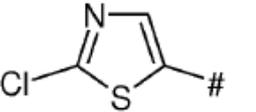
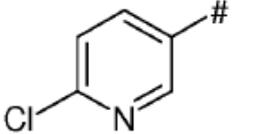
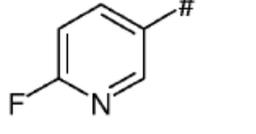
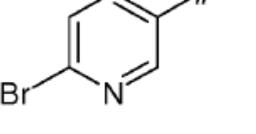
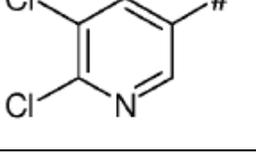
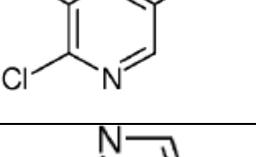
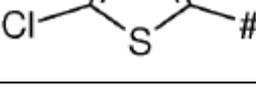
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.19		H	H	S	S
C.20		H	H	S	S
C.21		H	H	S	S
C.22		H	H	S	S
C.23		H	H	S	S
C.24		H	H	S	S
C.25		CH ₃	H	O	O
C.26		CH ₃	H	O	O
C.27		CH ₃	H	O	O
C.28		CH ₃	H	O	O

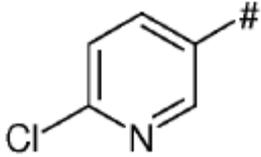
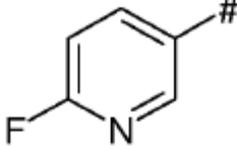
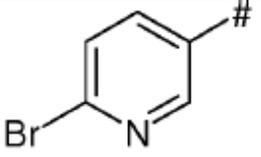
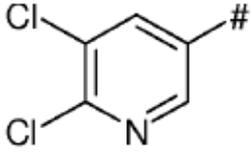
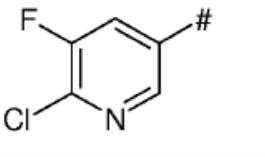
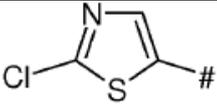
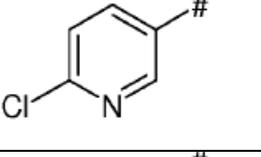
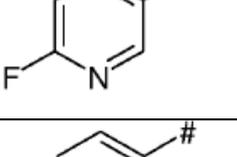
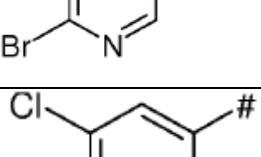
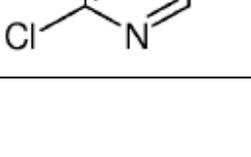
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.29		CH ₃	H	O	S
C.30		CH ₃	H	O	S
C.31		CH ₃	H	O	S
C.32		CH ₃	H	O	S
C.33		CH ₃	H	O	S
C.34		CH ₃	H	O	S
C.35		CH ₃	H	O	S
C.36		CH ₃	H	O	S
C.37		CH ₃	H	S	O
C.38		CH ₃	H	S	O

Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.39		CH ₃	H	S	O
C.40		CH ₃	H	S	O
C.41		CH ₃	H	S	O
C.42		CH ₃	H	S	O
C.43		CH ₃	H	S	S
C.44		CH ₃	H	S	S
C.45		CH ₃	H	S	S
C.46		CH ₃	H	S	S
C.47		CH ₃	H	S	S
C.48		CH ₃	H	S	S

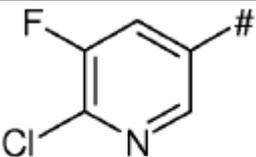
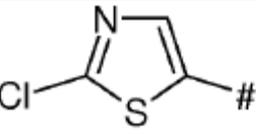
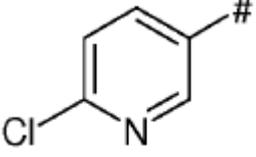
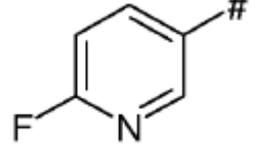
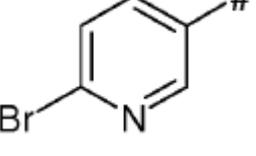
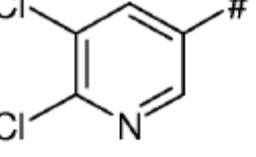
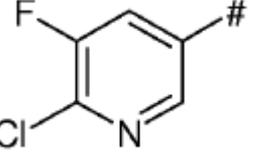
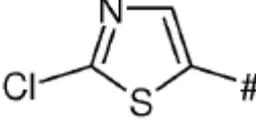
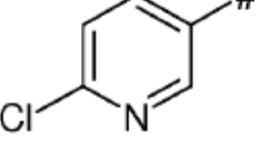
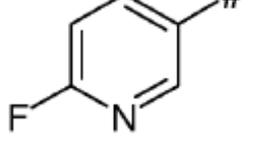
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.49		H	CF ₃	O	O
C.50		H	CF ₃	O	O
C.51		H	CF ₃	O	O
C.52		H	CF ₃	O	O
C.53		H	CF ₃	O	O
C.54		H	CF ₃	O	O
C.55		H	CF ₃	O	S
C.56		H	CF ₃	O	S
C.57		H	CF ₃	O	S
C.58		H	CF ₃	O	S

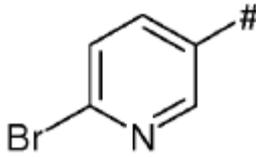
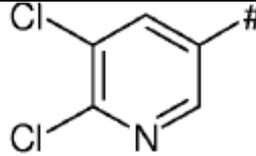
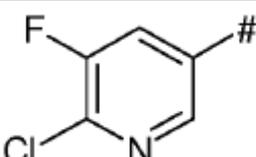
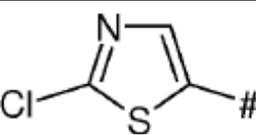
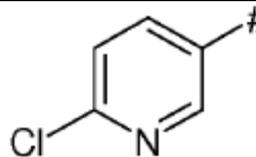
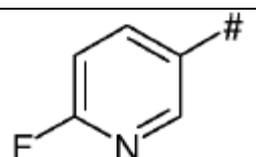
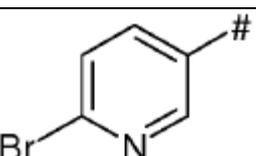
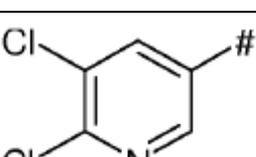
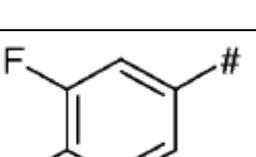
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.59		H	CF ₃	S	O
C.60		H	CF ₃	S	O
C.61		H	CF ₃	S	O
C.62		H	CF ₃	S	O
C.63		H	CF ₃	S	O
C.64		H	CF ₃	S	O
C.65		H	CF ₃	S	O
C.66		H	CF ₃	S	O
C.67		H	CF ₃	S	S
C.68		H	CF ₃	S	S

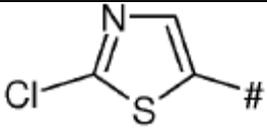
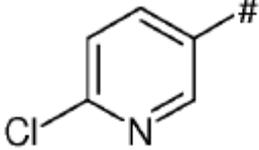
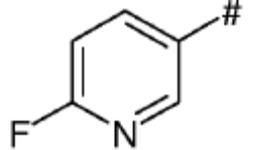
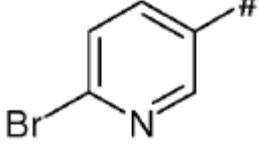
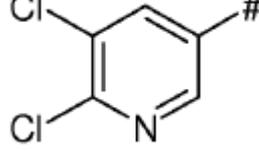
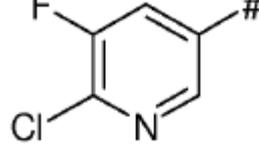
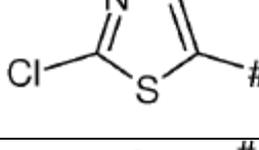
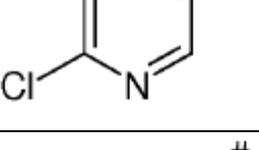
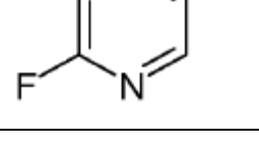
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.69		H	CF ₃	S	S
C.70		H	CF ₃	S	S
C.71		H	CF ₃	S	S
C.72		H	CF ₃	S	S
C.73		H	CF ₃	O	O
C.74		H	CF ₃	O	O
C.75		H	CF ₃	O	O
C.76		H	CF ₃	O	O
C.77		H	CF ₃	O	O
C.78		H	CF ₃	O	O

Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.79		H	CF ₃	O	S
C.80		H	CF ₃	O	S
C.81		H	CF ₃	O	S
C.82		H	CF ₃	O	S
C.83		H	CF ₃	O	S
C.84		H	CF ₃	O	S
C.85		H	CF ₃	S	O
C.86		H	CF ₃	S	O
C.87		H	CF ₃	S	O
C.88		H	CF ₃	S	O

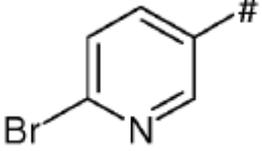
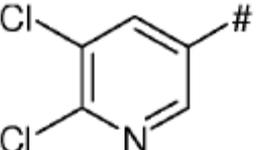
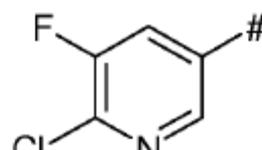
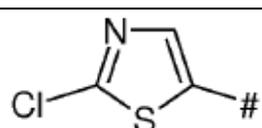
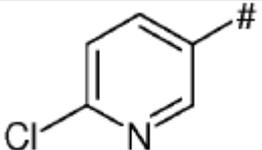
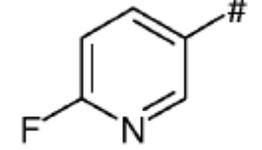
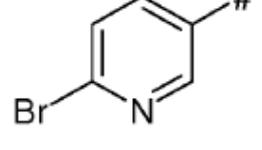
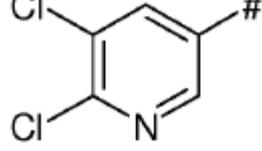
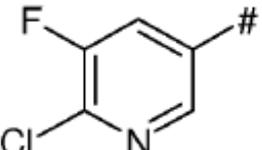
ES 2 626 420 T3

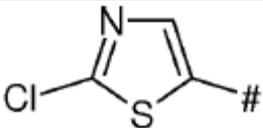
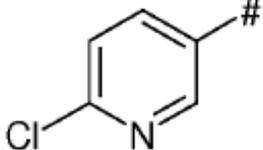
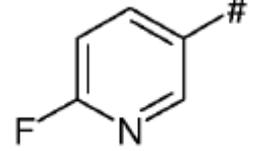
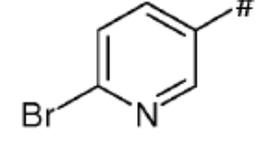
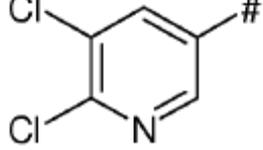
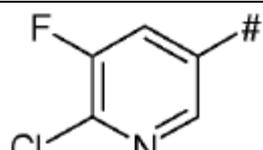
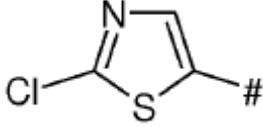
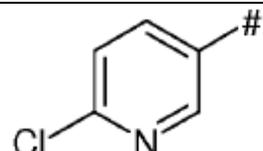
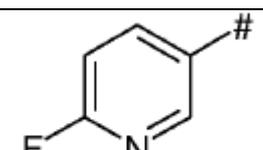
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.89		H	CF ₃	S	O
C.90		H	CF ₃	S	O
C.91		H	CF ₃	S	S
C.92		H	CF ₃	S	S
C.93		H	CF ₃	S	S
C.94		H	CF ₃	S	S
C.95		H	CF ₃	S	S
C.96		H	CF ₃	S	S
C.97		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.98		CH ₂ - CH ₂		O	O

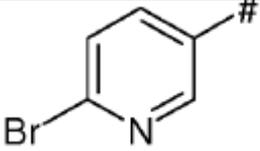
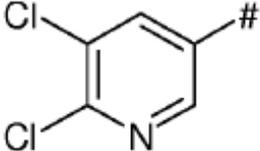
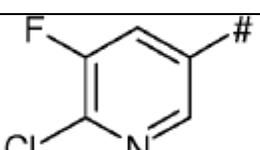
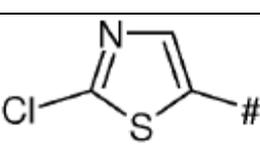
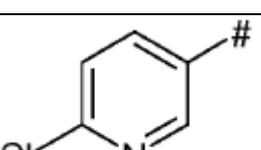
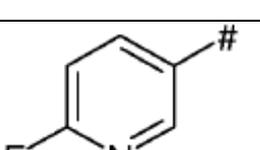
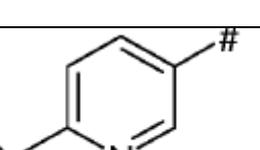
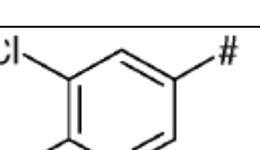
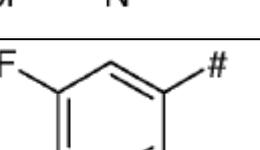
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.99		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.100		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.101		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.102		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.103		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.104		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.105		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.106		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.107		CH ₂ - CH ₂		O	S

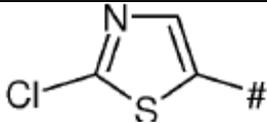
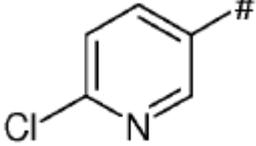
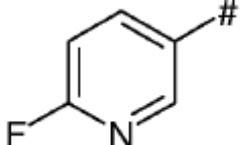
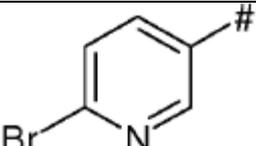
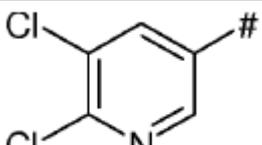
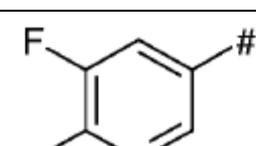
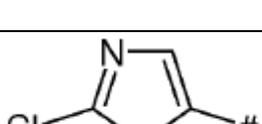
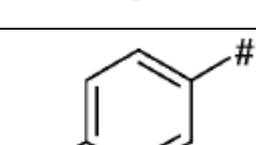
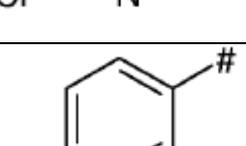
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.108		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.109		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.110		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.111		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.112		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.113		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.114		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.115		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.116		CH ₂ - CH ₂		S	S

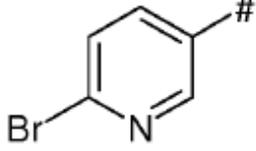
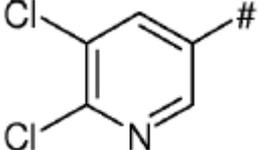
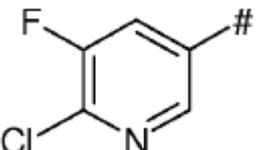
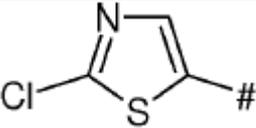
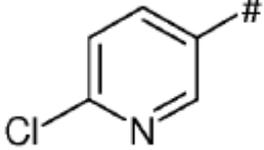
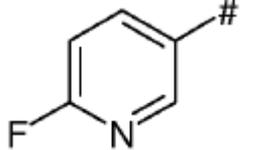
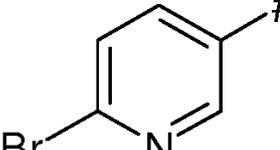
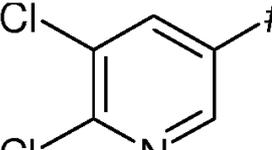
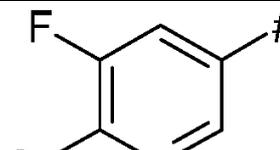
ES 2 626 420 T3

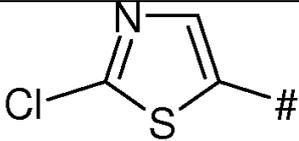
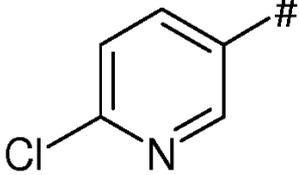
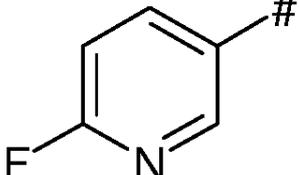
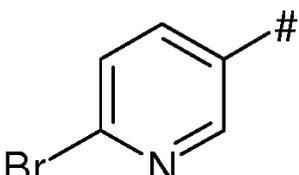
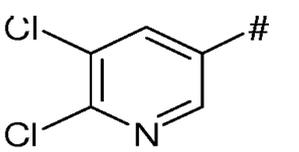
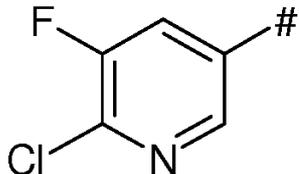
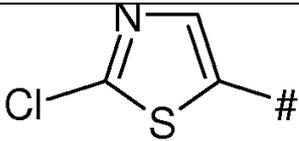
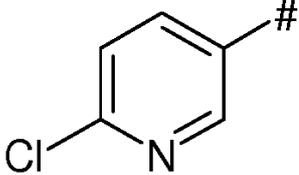
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.117		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.118		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.119		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.120		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.121		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.122		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.123		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.124		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.125		CH ₂ - CH ₂		O	O

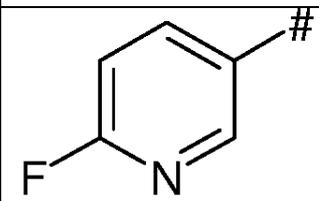
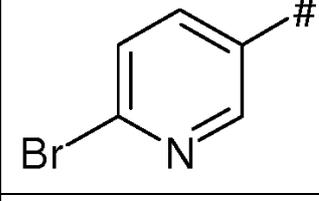
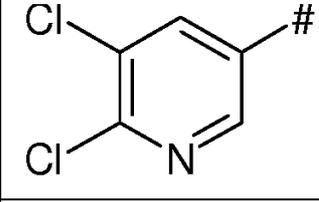
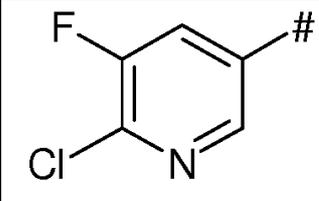
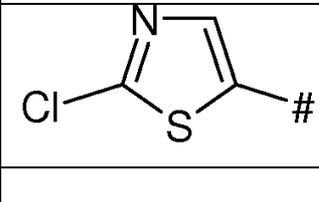
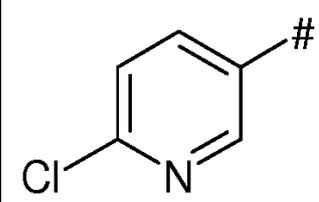
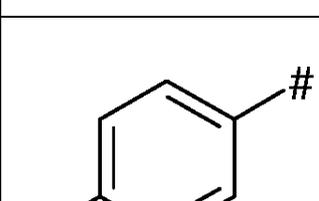
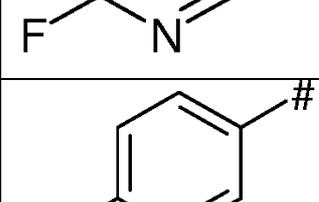
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.126		CH ₂ - CH ₂		O	O
C.127		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.128		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.129		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.130		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.131		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.132		CH ₂ - CH ₂		O	S
C.133		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.134		CH ₂ - CH ₂		S	O

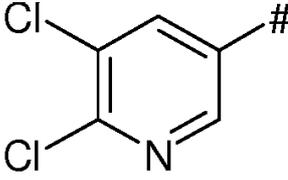
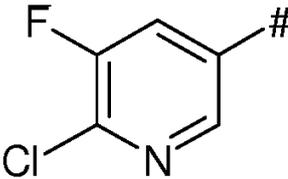
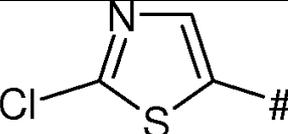
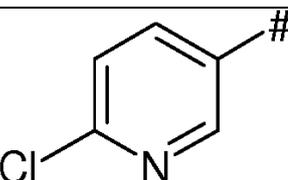
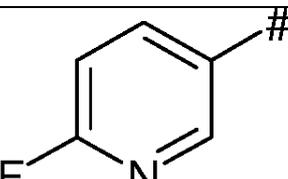
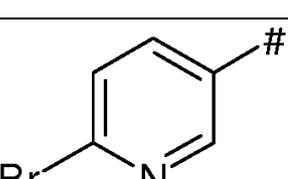
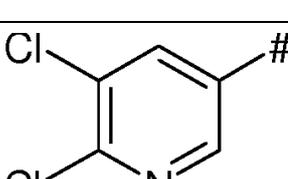
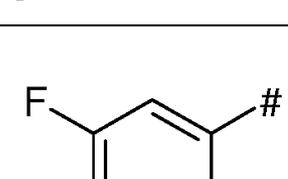
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.135		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.136		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.137		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.138		CH ₂ - CH ₂		S	O
C.139		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.140		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.141		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.142		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.143		CH ₂ - CH ₂		S	S

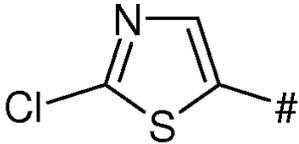
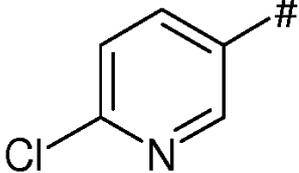
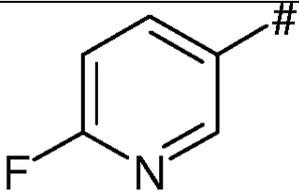
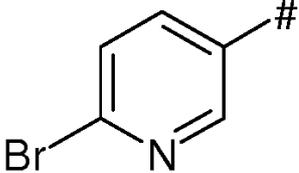
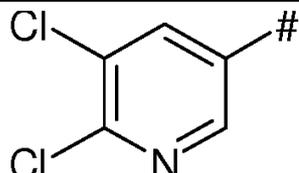
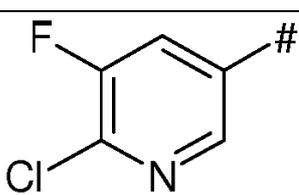
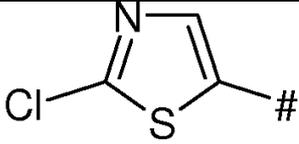
Compuesto no.	Het	R ¹	R ²	X	A
C.144		CH ₂ - CH ₂		S	S
C.145		CH ₃	CH ₃	O	O
C.146		CH ₃	CH ₃	O	O
C.147		CH ₃	CH ₃	O	O
C.148		CH ₃	CH ₃	O	O
C.149		CH ₃	CH ₃	O	O
C.150		CH ₃	CH ₃	O	O
C.151		CH ₃	CH ₃	O	S
C.152		CH ₃	CH ₃	O	S

Compuesto no.	Het	R1	R2	X	A
C.153		CH ₃	CH ₃	O	S
C.154		CH ₃	CH ₃	O	S
C.155		CH ₃	CH ₃	O	S
C.156		CH ₃	CH ₃	O	S
C.157		CH ₃	CH ₃	S	O
C.158		CH ₃	CH ₃	S	O
C.159		CH ₃	CH ₃	S	O
C.160		CH ₃	CH ₃	S	O
C.161		CH ₃	CH ₃	S	O

Compuesto no.	Het	R1	R2	X	A
C.162		CH ₃	CH ₃	S	O
C.163		CH ₃	CH ₃	S	S
C.164		CH ₃	CH ₃	S	S
C.165		CH ₃	CH ₃	S	S
C.166		CH ₃	CH ₃	S	S
C.167		CH ₃	CH ₃	S	S
C.168		CH ₃	CH ₃	S	S
C.169		CH ₃	CH ₃	O	O

Compuesto no.	Het	R1	R2	X	A
C.170		CH ₃	CH ₃	O	O
C.171		CH ₃	CH ₃	O	O
C.172		CH ₃	CH ₃	O	O
C.173		CH ₃	CH ₃	O	O
C.174		CH ₃	CH ₃	O	O
C.175		CH ₃	CH ₃	O	S
C.176		CH ₃	CH ₃	O	S
C.177		CH ₃	CH ₃	O	S

Compuesto no.	Het	R1	R2	X	A
C.178		CH ₃	CH ₃	O	S
C.179		CH ₃	CH ₃	O	S
C.180		CH ₃	CH ₃	O	S
C.181		CH ₃	CH ₃	S	O
C.182		CH ₃	CH ₃	S	O
C.183		CH ₃	CH ₃	S	O
C.184		CH ₃	CH ₃	S	O
C.185		CH ₃	CH ₃	S	O

Compuesto no.	Het	R1	R2	X	A
C.186		CH ₃	CH ₃	S	O
C.187		CH ₃	CH ₃	S	S
C.188		CH ₃	CH ₃	S	S
C.189		CH ₃	CH ₃	S	S
C.190		CH ₃	CH ₃	S	S
C.191		CH ₃	CH ₃	S	S
C.192		CH ₃	CH ₃	S	S

Más aún, los significados mencionados para aquellas variables individuales en las tablas son per se, independientemente de la combinación en la que se mencionan, una realización particularmente preferida de los sustituyentes en cuestión.

5

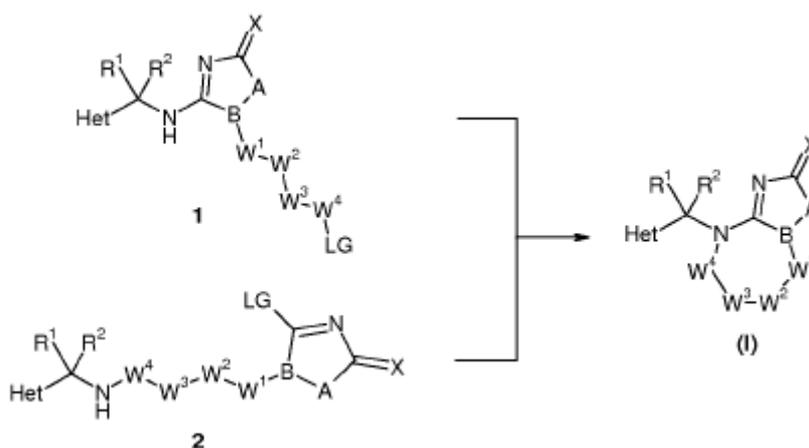
Métodos de preparación

Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede preparar por ejemplo de acuerdo con los métodos de preparación y esquemas de preparación descritos adelante. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mediante métodos estándar de química orgánica por ejemplo, mediante métodos de preparación y esquemas de preparación como se describe adelante. Las definiciones de Het, A, B, X, R¹, R², R⁴, W¹, W², W³ y W⁴ de las estructuras moleculares indicadas en los esquemas son como se definieron anteriormente. La temperatura ambiente significa un rango de temperatura entre aproximadamente 20 y 25°C.

Dos ejemplos de métodos generales para la preparación de compuestos de la fórmula (I) se muestran adelante en el Esquema A. Por lo tanto, la construcción del elemento estructural bicíclico presente en los compuestos de fórmula (I) se puede lograr, por ejemplo, mediante alquilación intramolecular del grupo amino exocíclico de los precursores de la fórmula 1. Ejemplos de grupos salientes adecuados (LG) en la fórmula 1 incluyen, pero no se limitan a, halógeno, sulfonato de alquilo o sulfonato de haloalquilo. Esta transformación se lleva a cabo preferiblemente en solventes polares tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como un carbonato o una base amina terciaria, a temperaturas que varían entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente.

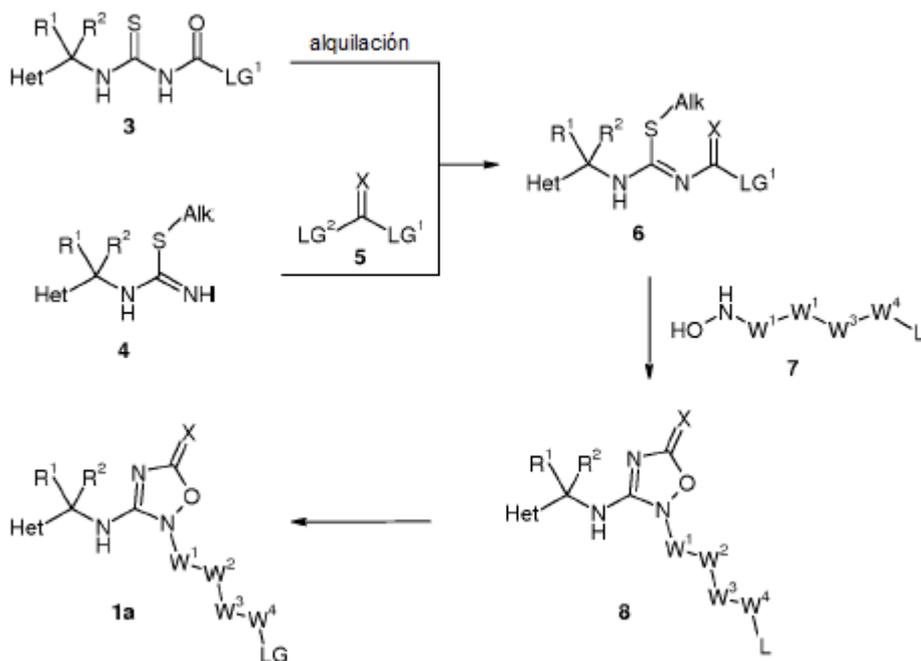
Una segunda ruta de síntesis para compuestos de fórmula (I) es la ciclación intramolecular de los precursores de la fórmula 2. Los grupos salientes (LG) adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno, O-alquilo o S-alquilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente inerte tal como tolueno o xileno a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 160°C.

Esquema A:



Los compuestos de fórmula 1a, que representan los precursores para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que B representa N, se pueden preparar mediante ejemplo a partir de intermedios de S-alquilo isotiourea de fórmula 6 mediante la ruta mostrada en el Esquema B. Por lo tanto, la incubación de un intermedio de fórmula 6 con un elemento fundamental de hidroxilamina de fórmula 7 produce amino-o-oxadiazolones o-oxadiazolotiones de fórmula 8. Los grupos salientes adecuados (LG¹) en la fórmula 6 incluyen, pero no se limitan a, O-alquilo o S-alquilo. Los grupos hidroxilo opcionalmente protegido representan grupos L adecuados en la fórmula 7; los grupos protectores útiles (si están presentes) incluyen grupos trialkilsililo, aril-alkil-sililo o bencilo que opcionalmente llevan sustituyentes adicionales. La reacción de ciclocondensación se lleva a cabo preferiblemente en piridina o en solventes polares tales como tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como por ejemplo una base de amina terciaria. Las temperaturas preferidas para esta transformación varían entre temperatura ambiente y aproximadamente 150°C. Los compuestos de fórmula 1a finalmente se pueden obtener a partir de precursores de fórmula 8 por la instalación de un grupo saliente (LG). Para este fin, el grupo hidroxilo (L) (opcionalmente protegido) se convierte en un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo un haluro, mesilato, tosilato o triflato en una secuencia de desprotección (si un grupo protector está presente) seguido por conversión en un grupo saliente haluro o sulfonato de alquilo de acuerdo con los procedimientos estándar de la literatura.

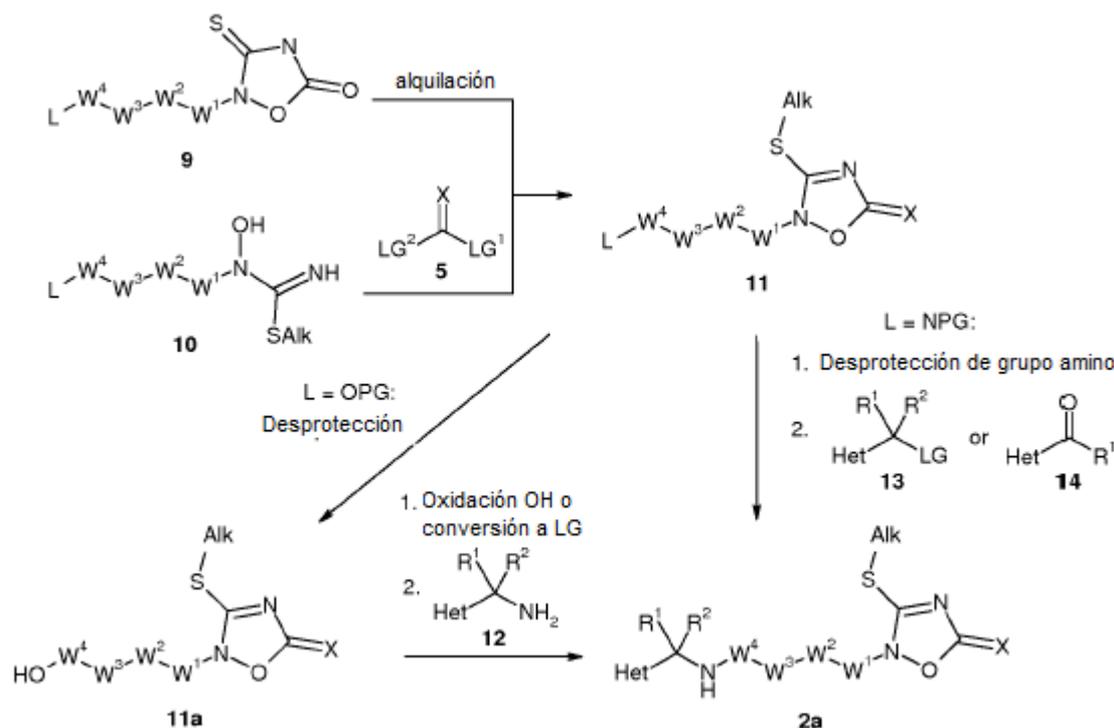
Esquema B



Los materiales de partida de isotiourea de fórmula 6 a su vez se pueden obtener por ejemplo mediante S-alkilación regioselectiva de derivados de tiourea de fórmula 3 o mediante acilación de derivados de S-alkilo isotiourea de fórmula 4. Para ejemplos de los procedimientos representativos para la preparación de compuestos de fórmulas 3 y 4, véase J. Org. Chem. 2000, 65 (5), 1566-1568 y Synthesis 1988, 6, 460-466, respectivamente.

Las condiciones preferidas para la alquilación de los derivados de tiourea 3 incluyen el uso de solventes polares tales como acetona, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida en presencia de un carbonato o una base amina terciaria, a temperaturas que varían entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente respectivo. Un procedimiento representativo se da en el documento WO2008/086462. las reacciones de acilación de los derivados de isotiourea de fórmula 4 que utilizan reactivos de carbonilo o tiocarbonilo de fórmula 5 se llevan a cabo preferiblemente en solventes apróticos no polares tales como tolueno, diclorometano o cloroformo o mezclas de solventes bifásicos acuosos que contienen uno de estos solventes como la fase orgánica. Los reactivos adecuados de fórmula 5 són, por ejemplo, cloroformatos de alquilo o arilo, carbonatos de dialquilo, diarilo o alquilarilo y ditiocarbonatos (X representa O) y los derivados de tiocarbonilo de los mismos (X representa S). Un grupo preferido de condiciones para esta transformación también incluye la presencia de una base tal como una base de amina terciaria para reacciones llevadas a cabo en solventes orgánicos o una base de carbonato de reacciones llevadas a cabo en mezclas de solventes bifásicos. Las temperaturas preferidas varían entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. Los procedimientos representativos se dan en Tetrahedron Lett. 1991, 32 (7), 875-878 y Tetrahedron Lett. 2009, 50 (15), 1667- 1670.

Esquema C:



Los compuestos de fórmula 2a, que representan precursores para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que D representa N, se pueden preparar a partir de intermedios de 3-tio-1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona 2-sustituida de fórmula 9 o ésteres de ácido S-alquilo carbamimidotioico 10 por la ruta mostrada en el Esquema C. Los elementos fundamentales de la fórmula 9 y 10 se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo ChemMedChem 2010, 5 (A), 79-85 y B. Clemente y et al., Archiv der Pharmazie 1988, 321 (10), 769-770. Los grupos L adecuados presentes en estos materiales de partida són, por ejemplo, grupos amino o hidroxilo opcionalmente protegidos. Los grupos protectores de hidroxilo (OPG) útiles incluyen grupos trialquilsililo, aril-alquilsililo o bencilo que llevan opcionalmente sustituyentes adicionales. Los grupos protectores de amino (NPG) adecuados incluyen carbamatos tales como carbamatos de terc-butilo, bencilo o fluorenilmetilo, acetatos tales como acetato de trifluoro o imidas tales como ftalimida o succinimida.

La alquilación de compuestos de fórmula 9 utilizando reactivos de alquilación tales como yodometano o yodoetano procede de una manera regioselectiva para dar los intermedios de fórmula 11.

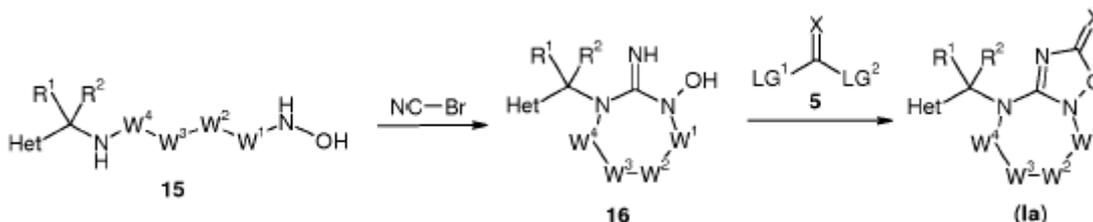
Esta transformación se lleva a cabo normalmente en un solvente tal como acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida en presencia de una amina terciaria o una base de carbonato (tal como trietilamina o carbonato de sodio, respectivamente) a temperaturas entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del solvente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula 11 se pueden preparar mediante reacción de los precursores de la fórmula 10 con reactivos de carbonilo o tiocarbonilo de fórmula 5. Ejemplos de reactivos adecuados de fórmula 5 son fosgeno, carbonil diimidazol, cloroformatos de alquilo o arilo, carbonatos de dialquilo, diarilo o alquilarilo y ditiocarbonatos (X representa O) y los derivados de tiocarbonilo de los mismos (X representa S).

Dependiendo de la naturaleza del grupo funcional L, los intermedios de fórmula 11 se pueden convertir en productos de la fórmula 2a después de diversos protocolos diferentes. En los casos en los que L representa un grupo hidroxilo protegido, la desprotección es seguida por la conversión de la funcionalidad OH libre en un grupo saliente (tal como un grupo haluro o sulfonato de alquilo) o la oxidación a un grupo funcional aldehído y la posterior incubación con una amina de fórmula 12 bajo condiciones de alquilación (L representa un grupo saliente) o aminación reductora (L representa un grupo aldehído), de acuerdo con la literatura de procedimientos estándar. Los elementos fundamentales de amina de fórmula 12 se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo S. Patai "The Chemistry of the Amino Group" Interscience Publishers, New York, 1968. Para los compuestos de fórmula 11 en la que L representa un grupo amino protegido, la conversión a productos de fórmula 2a se puede lograr mediante desprotección inicial del grupo amino mediante métodos estándar de la bibliografía seguido de incubación con electrófilos de fórmula 13. Los grupos salientes (LG) adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno, mesilato, tosilato o triflato. Esta transformación se lleva a cabo normalmente en un solvente polar tal como DMF, acetonitrilo o TF en presencia de una amina terciaria o una base de carbonato (tal como trietilamina o carbonato de sodio, respectivamente) a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. Alternativamente, los compuestos de fórmula 2a, en la que R² es H, se pueden obtener a

partir de compuestos de fórmula 11 en la que L representa NH₂ mediante reacción con aldehídos o cetonas de fórmula 14 en condiciones de aminación reductora.

Esquema D:

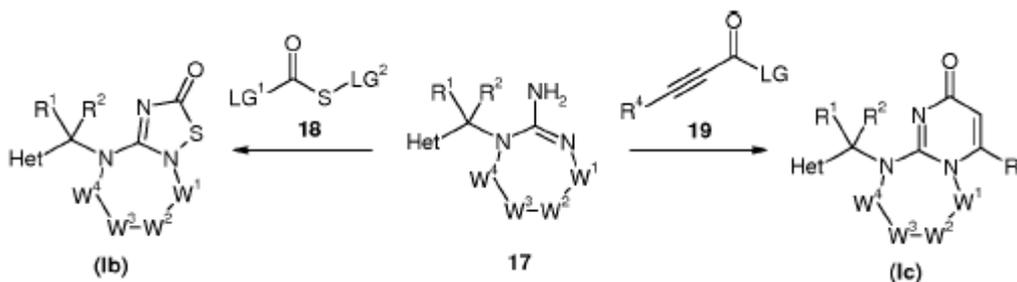


- 5 Los compuestos de fórmula (Ia) que representan un subconjunto de compuestos de fórmula (I) en los que A es O y B es N, se pueden preparar mediante la secuencia de etapas que se muestran en el Esquema D.

Por lo tanto, la ciclación de compuestos de fórmula 15 mediante reacción con cloruro de cianógeno o bromuro de cianógeno produce intermedios de hidroxiguanidina de fórmula 16. Esta transformación se lleva a cabo preferiblemente en un solvente polar tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente o temperaturas moderadamente elevadas en analogía a la conversión de diaminas a las guanidinas cíclicas correspondientes; véase, por ejemplo, J. E. Casida et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234. Las hidroxiguanidinas de fórmula 16 se pueden convertir en los compuestos bicíclicos correspondientes de fórmula (Ia) mediante incubación con un reactivo de carbonilación de la fórmula 5. Ejemplos de reactivos adecuados de fórmula 5 son fosgeno, carbonildiimidazol, cloroformatos de alquilo o arilo, carbonatos y ditiocarbonatos de dialquilo, diarilo o alquilarilo (X representa O) y los derivados de tiocarbonilo de los mismos (X representa S). Las condiciones preferidas para esta transformación incluyen el uso de solventes no polares tales como diclorometano, cloroformo o tolueno a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente.

La presencia de una base tal una base de amina terciaria se prefiere si uno de los grupos salientes en la fórmula 5 es halógeno. Se han descrito reacciones de carbonilación análogas de compuestos de hidroxiamidina por ejemplo en G. Zinner et al, Archiv der Pharmazie 1986, 319 (12), 1073-1079 o C.-Z. Dong et al., Bioorg. Med. Chem. 2005, 13 (6), 1989-2007.

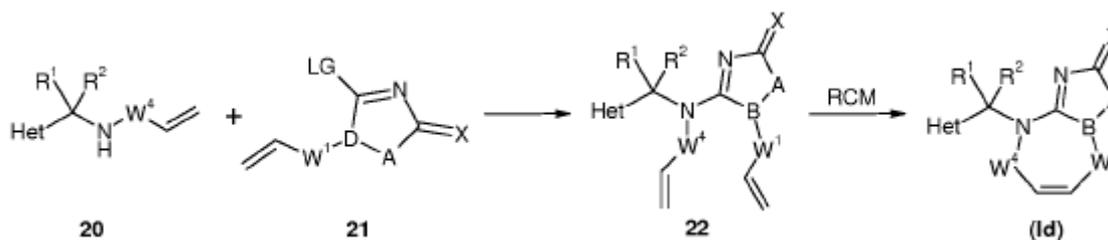
Esquema E:



Productos intermedios adicionales útiles para la síntesis de subconjuntos de compuestos de fórmula (I) son los derivados de guanidina de la fórmula 17. La preparación de estos intermedios se ha descrito en la literatura, véase, por ejemplo, J. J. E. Casida et al., J. Labelled Compounds Radiopharm. 1996, 38, 971-978 and J. E. Casida et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234. La reacción de compuestos de fórmula 17 con un reactivo de acilsulfenil de fórmula 18 proporciona productos bicíclicos de fórmula (Ib). Los reactivos de acilsulfenil adecuados són, por ejemplo, cloruro de sulfenilo cloroformilo o disulfuros de clorocarbonilo alquilo. Las condiciones preferidas para esta transformación incluyen el uso de solventes apróticos tales como tetrahidrofurano, tolueno o benceno en presencia de una base tal como una base de amina terciaria, a temperaturas entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100°C. Para los procedimientos representativos, véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 1973, 38 (8), 1575-1578 y K. Pilgram et al., J. Org. Chem. 1973, 38 (8), 1578-1582.

Los compuestos de fórmula (Ic) se pueden obtener de guanidinas de fórmula 17 mediante reacción con un derivado de ácido propiónico de fórmula 19. Los reactivos adecuados de fórmula 19 incluyen, por ejemplo, propiolatos de alquilo o haluros de propionilo. Esta transformación se lleva a cabo preferiblemente en solventes no polares tales como tolueno u oxileno a temperaturas elevadas, tales como la temperatura de reflujo del solvente. Para un procedimiento representativo, véase Muniem M.A. et al., J. Heterocicl. Chem. 1978, 15 (5), 849-853.

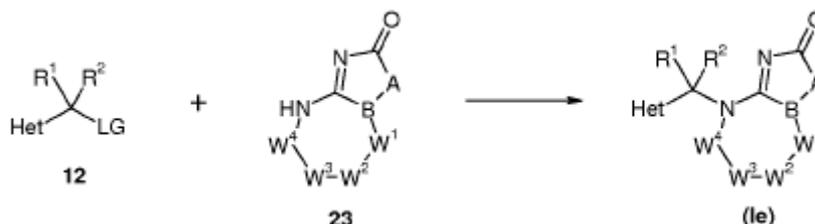
Esquema F:



Los compuestos de fórmula (Id) que contienen un elemento insaturado dentro del motivo estructural bicíclico también se pueden preparar a partir de precursores de fórmula 22 mediante metátesis de cierre del anillo. Para este fin, los dienos de fórmula 22 se incuban con un catalizador de metátesis, tales como, por ejemplo, catalizadores de rutenio de Grubbs o de complejos de molibdeno Schrock siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, A. Gradillas et al., *Angew.*

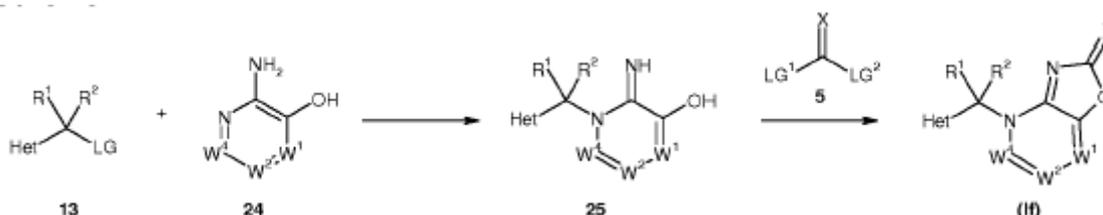
Chem. Int. Ed. 2006, 45 (37), 6086-6101 y las referencias citadas allí). Los intermedios de fórmula 22 son accesibles mediante incubación de aminas de fórmula 20 con la construcción de elementos fundamentales de la fórmula 21, que a su vez se pueden obtener mediante los métodos empleados para la síntesis de compuestos de fórmula 11 (Esquema C). Los grupos salientes LG adecuados en la fórmula 21 incluyen S-alquilo, O-alquilo o halógeno. Las aminas de fórmula 20 se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo S. Patai "The Chemistry of the Amino Group" Interscience Publishers, New York, 1968. La reacción de los compuestos 20 y 21 para dar el intermedio 22 se lleva a cabo preferiblemente en un solvente polar tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida en presencia de una amina terciaria o una base de carbonato (tal como trietilamina o carbonato de sodio, respectivamente) a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. Un procedimiento representativo para esta transformación se da en: S. Chen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17 (8), 2134-2138.

Esquema G:



Un método general para la preparación de compuestos de fórmula (Ie) es la alquilación de biciclos de fórmula 23 con un electrófilo de fórmula 13 (Esquema G). Los ejemplos del grupo saliente (LG) en la fórmula 13 incluyen halógeno, sulfonatos de alquilo o sulfonatos de fluoroalquilo. Preferiblemente, esta transformación se lleva a cabo en un solvente polar tal como acetonitrilo o acetona en presencia de una base tal como un carbonato o una base amina terciaria (tal como trietilamina o carbonato de sodio, respectivamente) a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Para los biciclos 23 correspondientes al subconjunto de fórmula (II-1) en la que A representa O, se han descrito dichas reacciones de alquilación, por ejemplo, en los documentos CH461489 y WO2007/022257.

Esquema H:

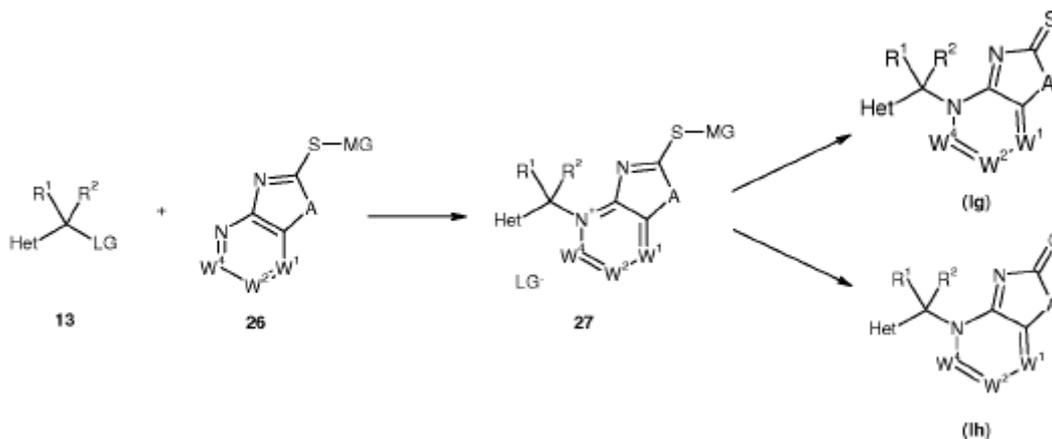


Los compuestos de fórmula (If) que ofrecen un elemento estructural que representa un subconjunto de los biciclos de las fórmulas, (II-2), (II-3) o (II-4) en las que X representa O o S, W^1 , W^2 y W^4 representan CR^6 o N se pueden preparar mediante la secuencia de síntesis descrita en el esquema H.

Por lo tanto, la N-alquilación de un heterociclo aromático amino-hidroxi-sustituido (por ejemplo, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o triazina) de fórmula 24 con un electrófilo de fórmula 13 (véase, por ejemplo, R. C. Young et al., *J. Med. Chem.* 1987, 30 (7), 1150-1156), seguido por reacción del producto de fórmula 25 con un reactivo de carbonización/tiocarbonilación de fórmula 5 da lugar a los biciclos de fórmula (If). Los reactivos adecuados de

fórmula 5 són, por ejemplo, fosgeno, carbonildiimidazol, cloroformatos de alquilo o arilo, carbonatos y ditiocarbonatos de dialquilo, diarilo o alquilarilo (X representa O) y los derivados tiocarbonylo de los mismos (X representa S). Para un ejemplo representativo de una reacción de carbonilación, véase el documento WO2009/023844.

5 Esquema 1:



Una ruta sintética para la preparación de compuestos de fórmulas (Ig) y (Ih) que saca ventaja de la alquilación regioselectiva de tioéteres de fórmula 26 se muestra en el Esquema I. Para ejemplos de esta transformación, así como de la síntesis de compuestos de fórmula 26, véase: L. Bethge et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16 (1), 114-125; Y. Liu et al., *J. Heterocyclic Chem.* 2010, 47 (3), 683-686; documento WO2000/066664.

Dependiendo de la naturaleza del grupo de enmascaramiento de azufre (MG), los intermedios de fórmula 27 se pueden convertir en productos de fórmulas (Ig) y (Ih). Para los compuestos de fórmula 27 en la que MG es un grupo protector de azufre, tal como, por ejemplo, bencilo (sustituido), fluorenilmetilo o metoximetilo, la desprotección de este grupo de enmascaramiento de acuerdo con procedimientos estándar de la literatura proporciona compuestos de fórmula (Ig). Alternativamente, la conversión de intermedios de fórmula 27 a los productos de fórmula (Ig) se puede lograr mediante incubación de 27 con una sal de sulfuro (tal como sulfuro de amonio) o de H₂S en un solvente polar, opcionalmente en presencia de una base a temperaturas que varían desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del solvente. Los solventes preferidos son metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o piridina.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (Ih) se pueden obtener a partir de intermedios de la fórmula 26 en la que MG denota un grupo alquilo (sustituido) por oxidación del azufre seguido por sustitución de sulfóxido o sulfona resultante por hidróxido. Los oxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno o hipoclorito de sodio. En los casos en los que la oxidación se lleva a cabo en medios acuosos básicos, la conversión de compuestos de fórmula 27 a los productos de fórmula (Ih) se puede lograr en una sola etapa.

Si los compuestos individuales no se pueden preparar a través de las rutas anteriormente descritas, se pueden preparar mediante derivatización de otros compuestos (I) o por modificaciones habituales de las rutas de síntesis descritas.

Las mezclas de reacción se elaboran en la forma habitual, por ejemplo al mezclar con agua, separa las fases, y, si es apropiado, purificar los productos crudos mediante cromatografía, por ejemplo sobre alúmina o gel de sílice. Algunos de los intermedios y productos finales se pueden obtener en la forma de aceites viscosos incoloros o de color marrón pálido, que se liberan, o purifican a partir de componentes volátiles bajo presión reducida y a temperatura moderadamente elevada. Si los productos intermedios y los productos finales se obtienen como sólidos, se pueden purificar mediante recristalización o digestión.

Plagas

Los compuestos de la fórmula I, y sus sales son en particular adecuados para controlar eficientemente plagas de artrópodos tales como arácnidos, miriápodos e insectos así como nemátodos.

Los compuestos de la fórmula I son especialmente adecuados para combatir eficientemente las siguientes plagas:

Los insectos del orden de los lepidópteros (Lepidoptera), por ejemplo (Lepidoptera), por ejemplo *Agrotis ypsilon*, *Agrotis segetum*, *Alabama argillacea*, *Anticarsia gemmatalis*, *Argyresthia conjugella*, *Autographa gamma*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia murinana*, *Capua reticulana*, *Cheimatobia brumata*, *Choristoneura fumiferana*, *Choristoneura occidentalis*, *Cirphis unipuncta*, *Cidia pomonella*, *Dendrolimus pini*, *Diaphania nitidalis*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Eupoecilia ambiguella*, *Evetria bouliana*, *Feltia subterranea*, *Galleria mellonella*, *Grapholitha funebrana*, *Grapholitha molesta*, *Heliothis armigera*, *Heliothis virescens*, *Heliothis zea*, *Hellula undalis*,

- 5 Hibernia defoliaria, Hyphantria cunea, Hyponomeuta malinellus, Keiferia lycopersicella, Lambdina fiscellaria, Laphygma exigua, Leucoptera coffeella, Leucoptera scitella, Lithocolletis blancardella, Lobesia botrana, Loxostege sticticalis, Lymantria dispar, Lymantria monacha, Lyonetia clerkella, Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Orgyia pseudotsugata, Ostrinia nubilalis, Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Peridroma saucia, Phalera bucephala, Phthorimaea operculella, Phyllocnistis citrella, Pieris brassicae, Plathypena scabra, Plutella xylostella, Pseudoplusia includens, Rhyacionia frustrana, Scrobipalpula absoluta, Sitotroga cerealella, Sparganothis pilleriana, Spodoptera frugiperda, Spodoptera littoralis, Spodoptera litura, Thaumtopoea pityocampa, Tortrix viridana, Trichoplusia ni y Zeiraphera canadensis;
- 10 escarabajos (Coleóptero), por ejemplo Agrilus sinuatus, Agriotes lineatus, Agriotes obscurus, Amphimallus solstitialis, Anisandrus dispar, Anthonomus grandis, Anthonomus pomorum, Aphthona euphoridae, Athous haemorrhoidalis, Atomaria linearis, Blastophagus piniperda, Blitophaga undata, Bruchus rufimanus, Bruchus pisorum, Bruchus lentis, Byctiscus betulae, Cassida nebulosa, Cerotoma trifurcata, Cetonia aurata, Ceuthorrhynchus assimilis, Ceuthorrhynchus napi, Chaetocnema tibialis, Conoderus vespertinus, Crioceris asparagi, Ctenicera ssp., Diabrotica longicornis, Diabrotica semipunctata, Diabrotica 12-punctata Diabrotica speciosa, Diabrotica virgifera, Epilachna varivestis, Epitrix hirtipennis, Eutinobothrus brasiliensis, Hylobius abietis, Hypera brunneipennis, Hypera postica, Ips typographus, Lema bilineata, Lema melanopus, Leptinotarsa decemlineata, Limonius californicus, Lissorhoptrus oryzophilus, Melanotus communis, Meligethes aeneus, Melolontha hippocastani, Melolontha melolontha, Oulema oryzae, Otiorrhynchus sulcatus, Otiorrhynchus o vatus, Phaedon cochleariae, Phyllobius piri, Phyllotreta chrysocephala, Phyllophaga sp., Phyllopertha horticola, Phyllotreta nemorum, Phyllotreta striolata, Popillia japonica, Sitona lineatus y Sitophilus granaria;
- 15 moscas, mosquitos (Díptera), por ejemplo Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes vexans, Anastrepha ludens, Anopheles maculipennis, Anopheles crucians, Anopheles albimanus, Anopheles gambiae, Anopheles freeborni, Anopheles leucosphyrus, Anopheles minimus, Anopheles quadrimaculatus, Calliphora vicina, Ceratitis capitata, Chrysomya bezziana, Chrysomya hominivorax, Chrysomya macellaria, Chrysops discalis, Chrysops silacea, Chrysops atlanticus, Cochliomyia hominivorax, Contarinia sorghicola Cordylobia anthropophaga, Culicoides furens, Culex pipiens, Culex nigripalpus, Culex quinquefasciatus, Culex tarsalis, Culiseta inornata, Culiseta melanura, Dacus cucurbitae, Dacus oleae, Dasineura brassicae, Delia antique, Delia coarctata, Delia platura, Delia radicum, Dermatobia hominis, Fannia canicularis, Geomyza Tripunctata, Gasterophilus intestinalis, Glossina morsitans, Glossina palpalis, Glossina fuscipes, Glossina tachinoides, Haematobia irritans, Haplodiplosis equestris, Hippelates spp., Hylemyia platura, Hypoderma lineata, Leptoconops torrens, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Lucilia caprina, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Lycoria pectoralis, Mansonia titillanus, Mayetiola destructor, Musca autumnalis, Musca domestica, Muscina stabulans, Oestrus ovis, Opomyza florum, Oscinella frit, Pegomya hysociami, Phorbia antiqua, Phorbia brassicae, Phorbia coarctata, Phlebotomus argentipes, Psorophora columbiae, Psila rosae, Psorophora discolor, Prosimulio mixtum, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Sarcophaga haemorrhoidalis, Sarcophaga spp., Simulium vittatum, Stomoxys calcitrans, Tabanus bovinus, Tabanus atratus, Tabanus lineola, y Tabanus similis, Tipula oleracea, y Tipula paludosa;
- 25 trips (Tisanóptera), por ejemplo Dichromothrips corbetti, Dichromothrips ssp., Frankliniella fusca, Frankliniella occidentalis, Frankliniella tritici, Scirtothrips citri, Thrips oryzae, Thrips palmi y Thrips tabaci, termitas (Isóptera), por ejemplo Calotermes flavicollis, Leucotermes flavipes, Heterotermes aureus, Reticulitermes flavipes, Reticulitermes virginicus, Reticulitermes lucifugus, Reticulitermes santonenis, Reticulitermes grassei, Termes natalensis, y Coptotermes formosanus;
- 30 Cucarachas (Blattaria - Blattodea), por ejemplo Blattella germanica, Blattella asahinae, Periplaneta americana, Periplaneta japonica, Periplaneta brunnea, Periplaneta fuliginosa, Periplaneta australasiae, y Blatta orientalis;
- 45 chinches, pulgones, saltahojas, moscas blancas, cochinillas, cigarras (Hemíptero), por ejemplo Acrosternum hilare, Blissus leucopterus, Cirtopeltis notatus, Dysdercus cingulatus, Dysdercus intermedius, Eurygaster integriceps, Euschistus impictiventris, Leptoglossus phyllopus, Lygus lineolaris, Lygus pratensis, Nezara viridula, Piesma quadrata, Solubea insularis, Thyanta perditor, Acirthosiphon onobrychis, Adelges laricis, Aphidula nasturtii, Aphis fabae, Aphis forbesi, Aphis pomi, Aphis gossypii, Aphis grossulariae, Aphis schneideri, Aphis spiraeicola, Aphis sambuci, Acirthosiphon pisum, Aulacorthum solani, Bemisia argentifolii, Brachycaudus cardui, Brachycaudus helichrysi, Brachycaudus persicae, Brachycaudus prunicola, Bre vicoryne brassicae, Capitophorus horni, Cerosiphia gossypii, Chaetosiphon fragaefolii, Cryptomyzus ribis, Dreyfusia nordmannianae, Dreyfusia piceae, Dysaphis radicola, Dysaulacorthum pseudosolani, Dysaphis plantaginea, Dysaphis pyri, Empoasca fabae, Hyalopterus pruni, Hyperomyzus lactucae, Macrosiphum avenae, Macrosiphum euphorbiae, Macrosiphum rosae, Megoura viciae, Melanaphis pirarius, Metopolophio dirhodum, Myzus persicae, Myzus ascalonicus, Myzus cerasi, Myzus varians, Nasonovia ribis-nigri, Nilaparvata lugens, Pemphigus bursarius, Perkinsiella saccharicida, Phorodon humuli, Psylla mali, Psylla piri, Rhopalomyzus ascalonicus, Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Rhopalosiphum insertum, Sappaphis mala, Sappaphis mali, Schizaphis graminum, Schizoneura lanuginosa, Sitobion avenae, Trialeurodes vaporariorum, Toxoptera aurantiand, Viteus vitifolii, Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Reduvius senilis, Triatoma spp., y Arilus critatus;
- 55 hormigas, abejas, avispas, mosquiteros (Himenóptera), por ejemplo Athalia rosae, Atta cephalotes, Atta capiguara, Atta cephalotes, Atta laevigata, Atta robusta, Atta sexdens, Atta texana, Crematogaster spp., Hoplocampa minuta,
- 60

- 5 Hoplocampa testudinea, Lasius niger, Monomorio pharaonis, Solenopsis geminata, Solenopsis invicta, Solenopsis richteri, Solenopsis xyloni, Pogonomyrmex barbatus, Pogonomyrmex californicus, Pheidole megacephala, Dasymutilla occidentalis, Bombus spp., Vespula squamosa, Paravespula vulgaris, Para vespula pennsylvanica, Paravespula germanica, Dolichovespula maculata, Vespa crabro, Polistes rubiginosa, Camponotus floridanus, y Linepithema humile;
- grillos, saltamontes, langostas (Ortóptero), por ejemplo Acheta domestica, Gryllotalpa gryllotalpa, Locusta migratoria, Melanoplus bivittatus, Melanoplus femurrubrum, Melanoplus mexicanus, Melanoplus sanguinipes, Melanoplus spretus, Nomadacris septemfasciata, Schistocerca americana, Schistocerca gregaria, Dociostaurus maroccanus, Tachicinaes asynamorus, Oedaleus senegalensis, Zonozelus variegatus, Hieroglyphus daganensis, Kraussaria angulifera, Calliptamus italicus, Chortoicetes terminifera, y Locustana pardalina;
- 10 aracnoides, tales como arácnidos (Acarina), por ejemplo de las familias Argasidae, Ixodidae y Sarcoptidae, tal como Amblyomma americanum, Amblyomma variegatum, Amblyomma maculatum, Argas persicus, Boophilus annulatus, Boophilus decoloratus, Boophilus microplus, Dermacentor silvarum, Dermacentor yersoni, Dermacentor variabilis, Hyalomma truncatum, Ixodes ricinus, Ixodes rubicundus, Ixodes scapularis, Ixodes holociclus, Ixodes pacificus, Ornithodoros moubata, Ornithodoros hermsi, Ornithodoros turicata, Ornithonyssus bacoti, Otobius megnini, Dermanyssus gallinae, Psoroptes ovis, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus evertsi, Sarcoptes scabiei, y Eriophyidae spp. tal como Aculus schlechtendali, Phyllocoptata oleivora y Eriophyes sheldoni, Tarsonemidae spp. tal como Phytionemus pallidus y Polyphagotarsonemus latus; Tenuipalpidae spp. tal como Brevipalpus phoenicis;
- 15 Tetranychidae spp. tal como Tetranychus cinnabarinus, Tetranychus kanzawai, Tetranychus pacificus, Tetranychus telarius y Tetranychus urticae, Panonychus ulmi, Panonychus citri, y Oligonychus pratensis;
- Araneida, por ejemplo Latrodectus mactans, y Loxosceles reclusa;
- pulgas (Siphonaptera), por ejemplo Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis, Xenopsylla cheopis, Pulex irritans, Tunga penetrans, y Nosopsyllus fasciatus,
- 25 pececillos de plata, insecto del fuego (Tisanuro), por ejemplo Lepisma saccharina y Thermobia domestica, ciempiés (Chilopoda), por ejemplo Scutigera coleoptrata,
- milpiés (Diplopoda), por ejemplo Narceus spp.,
- tijereta (Dermáptera), por ejemplo forficula auricularia,
- 30 piojos (Ftiraptera), por ejemplo Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Pthirus pubis, Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Linognathus vituli, Bovicola bovis, Menopon gallinae, Menacanthus stramineus y Solenopotes capillatus. Colémbolos (springtails), por ejemplo Onychiurus ssp..
- También son adecuados para controlar Nemátodos: nemátodos parásitos de plata tal como nemátodos de nudo de raíz, Meloidogyne hapla, Meloidogyne incognita, Meloidogyne javanica, y otras especies Meloidogyne; nemátodos que forman quistes, Globodera rostochiensis y otras especies de Globodera; Heterodera avenae, Heterodera glicinae, Heterodera schachtii, Heterodera trifolii, y otras especies de Heterodera; nemátodos de agalla de semilla, especies Anguina; nemátodos de tallo y foliares, especies Aphelenchoides; nemátodos con aguijón, Belonolaimus longicaudatus y otras especies Belonolaimus; nemátodos de pino, Bursaphelenchus xylophilus y otras especies Bursaphelenchus; nemátodos de anillo, especies Criconema, especies Criconemella, especies Criconemoides, especies Mesocriconema; nemátodos de tallo y bulbo, Ditylenchus destructor, Ditylenchus dipsaci y otras especies Ditylenchus; nemátodos de punzón, especies Dolichodorus; nemátodos espirales, Helicotylenchus multicinctus y otras especies Helicotylenchus; nemátodos de envoltura y vainoides, especies Hemicicliophora y especies Hemicriconemoides; especies Hirshmanniella; nemátodos lanza, especies Hoploaimus; nemátodos de nudo de raíz falso, especies Nacobbus; nemátodos aguja, Longidorus elongatus y otras especies de Longidorus; nemátodos de lesión, Pratylenchus neglectus, Pratylenchus penetrans, Pratylenchus curvatus, Pratylenchus goodeyi y otras especies de Pratylenchus species; nemátodos de madrigueras, Radopholus similis y otras especies R; nemátodos reniformes, Rotylenchus robustus y otras especies Rotylenchus; especies Scutellonema; nemátodos de raíz achaparrados, Trichodorus primitivus y otras especies Trichodorus, especies Paratrichodorus; nemátodos Stunt, Tylenchorhynchus claytoni, Tylenchorhynchus dubius y otras especies Tylenchorhynchus; nemátodos de cítricos, especies Tylenchulus; nemátodos de cruz, especies Xiphinema; y otras especies de nemátodos parásitos en plantas.
- 40
- 45
- 50 Los compuestos de la fórmula I y sus sales también son útiles para controlar arácnidos (Aracnoides), tal como ácaros (Acarina), por ejemplo de las familias Argasidae, Ixodidae y Sarcoptidae, tal como Amblyomma americanum, Amblyomma variegatum, Argas persicus, Boophilus annulatus, Boophilus decoloratus, Boophilus microplus, Dermacentor silvarum, Hyalomma truncatum, Ixodes ricinus, Ixodes rubicundus, Ornithodoros moubata, Otobius megnini, Dermanyssus gallinae, Psoroptes ovis, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus evertsi, Sarcoptes scabiei, y Eriophyidae spp. tal como Aculus schlechtendali, Phyllocoptata oleivora y Eriophyes sheldoni; Tarsonemidae spp. tal como Phytionemus pallidus y Polyphagotarsonemus latus; Tenuipalpidae spp. tal como
- 55

Brevipalpus phoenicis; Tetranychidae spp. tal como Tetranychus cinnabarinus, Tetranychus kanzawai, Tetranychus pacificus, Tetranychus telarius y Tetranychus urticae, Panonychus ulmi, Panonychus citri, y oligonychus pratensis.

Los compuestos de la fórmula I son particularmente útiles para controlar insectos, preferiblemente insectos chupadores y perforadores tales como insectos del género Tisanóptera, Díptera y Hemíptero, en particular las siguientes especies:

5
 10
 15
 20

Thysanoptera : Frankliniella fusca, Frankliniella occidentalis, Frankliniella tritici, Scirtothrips citri, Thrips oryzae, Thrips palmi y Thrips tabaci, Díptera, por ejemplo Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes vexans, Anastrepha ludens, Anopheles maculipennis, Anopheles crucians, Anopheles albimanus, Anopheles gambiae, Anopheles freeborni, Anopheles leucosphyrus, Anopheles minimus, Anopheles quadrimaculatus, Calliphora vicina, Ceratitis capitata, Chrysomya bezziana, Chrysomya hominivorax, Chrysomya macellaria, Chrysops discalis, Chrysops silacea, Chrysops atlanticus, Cochliomyia hominivorax, Contarinia sorghicola, Cordylobia anthropophaga, Culicoides furens, Culex pipiens, Culex nigripalpus, Culex quinquefasciatus, Culex tarsalis, Culiseta inornata, Culiseta melanura, Dacus cucurbitae, Dacus oleae, Dasineura brassicae, Delia antique, Delia coarctata, Delia platura, Delia radicum, Dermatobia hominis, Fannia canicularis, Geomyza Tripunctata, Gasterophilus intestinalis, Glossina morsitans, Glossina palpalis, Glossina fuscipes, Glossina tachinoides, Haematobia irritans, Haplodiplosis equestris, Hippelates spp., Hylemyia platura, Hypoderma lineata, Leptoconops torrens, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Lucilia caprina, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Lycoria pectoralis, Mansonia titillanus, Mayetiola destructor, Musca autumnalis, Musca domestica, Muscina stabulans, Oestrus ovis, Opomyza florum, Oscinella frit, Pegomya hysocami, Phorbia antiqua, Phorbia brassicae, Phorbia coarctata, Phlebotomus argentipes, Psorophora columbiae, Psila rosae, Psorophora discolor, Prosimulium mixtum, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Sarcophaga haemorrhoidalis, Sarcophaga spp., Simulio vittatum, Stomoxys calcitrans, Tabanus bovinus, Tabanus atratus, Tabanus lineola, y Tabanus similis, Tipula oleracea, y Tipula paludosa;

25
 30

Hemíptero, en particular áfidos: Acirrhosiphon onobrychis, Adelges laricis, Aphidula nasturtii, Aphis fabae, Aphis forbesi, Aphis pomi, Aphis gossypii, Aphis grossulariae, Aphis schneideri, Aphis spiraeicola, Aphis sambuci, Acirrhosiphon pisum, Aulacorthum solani, Brachycaudus cardui, Brachycaudus helichrysi, Brachycaudus persicae, Brachycaudus prunicola, Bre vicoryne brassicae, Capitophorus horni, Cerosipha gossypii, Chaetosiphon fragaefolii, Cryptomyzus ribis, Dreyfusia nordmannianae, Dreyfusia piceae, Dysaphis radicola, Dysaulacorthum pseudosolani, Dysaphis plantaginea, Dysaphis piri, Empoasca fabae, Hyalopterus pruni, Hyperomyzus lactucae, Macrosiphum avenae, Macrosiphum euphorbiae, Macrosiphon rosae, Megoura viciae, Melanaphis pirarius, Metopolophio dirhodum, Myzodes persicae, Myzus ascalonicus, Myzus cerasi, Myzus varians, Nasono via ribis-nigri, Nilaparvata lugens, Pemphigus bursarius, Perkinsiella saccharicida, Phorodon humuli, Psylla mali, Psylla piri, Rhopalomyzus ascalonicus, Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Rhopalosiphum insertum, Sappaphis mala, Sappaphis mali, Schizaphis graminum, Schizoneura lanuginosa, Sitobion avenae, Trialeurodes vaporariorum, Toxoptera aurantiand, y Viteus vitifolii.

35 Los compuestos de la fórmula I son particularmente útiles para controlar insectos de los órdenes Hemíptero y Tisanóptero.

Formulaciones

40 Para uso en un método de acuerdo con la presente invención, los compuestos I se pueden convertir en las formulaciones habituales, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, granos, pastas, gránulos y soluciones directamente pulverizables. La forma de uso depende del propósito particular y el método de aplicación. Las formulaciones y métodos de aplicación se escogen para garantizar en cada caso una distribución fina y uniforme del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la presente invención.

45 Las formulaciones se preparan de una forma conocida (véase, por ejemplo para revisión documentos US 3,060,084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 y et seq. WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030,

50 GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 and Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Alemania), 2001, 2. D. A. Knowles, Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8), por ejemplo al extender el compuesto activo con auxiliares adecuados para la formulación de agroquímicos, tales como solventes y/o portadores, si se desea emulsionantes, surfactantes y dispersantes, conservantes, agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, para la formulación de tratamiento de semillas también opcionalmente colorantes y/o aglutinantes y/o agentes de gelificación deseados.

55 Los solventes/portadores, que son adecuados, són, por ejemplo:

- solventes tales como agua, solventes aromáticos (por ejemplo productos Solvesso, xileno y similares), parafinas (por ejemplo fracciones minerales), alcoholes (por ejemplo metanol, butanol, pentanol, alcohol bencílico), cetonas (por ejemplo ciclohexano, butirolactona-gamma), pirrolidonas (N-metil-pirrolidona (NMP), N-octilpirrolidona (NOP),

acetatos (diacetato de glicol), lactatos de alquilo, lactonas tales como g-butirolactona, glicoles, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, triglicéridos, aceites de origen vegetal o animal y aceites modificados tales como aceites alquilados de plantas. En principio, se pueden utilizar también mezclas de solventes.

5 - portadores tales como minerales naturales del suelo y minerales sintéticos molidos, tales como geles de sílice, ácido silícico finamente dividido, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, creta, bolo, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y sulfato de magnesio, óxido de magnesio, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvo de celulosa, materiales sintéticos de tierra, fertilizantes, y otros portadores sólidos.

10 Los emulsionantes adecuados son emulsionantes no iónicos y aniónicos (por ejemplo éteres de polioxietileno de alcoholes grasos, sulfonatos de alquilo y sulfonatos de arilo).

Ejemplos de dispersantes son licores de sulfito de lignina de desecho y metilcelulosa.

15 Los surfactantes adecuados son metal alcalino, metal alcalinotérreo y sales de amonio de ácido lignosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido fenolsulfónico, ácido dibutilnaftalenosulfónico, alquilarilsulfonatos, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alcoholes grasos, ácidos grasos sulfatados y glicoléteres de alcoholes grasos, adicionalmente condensados de naftaleno sulfonado, y derivados de naftaleno con formaldehído, condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, polioxietileno octilfenilo éter, isoocitilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, éteres de poliglicol de alquilfenilo, tributilfenil poliglicol éter, tristearilfenil poliglicol éter, alcoholes de alquilaril poliéter, alcohol y condensados de alcohol graso/óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, 20 éteres de alquilo de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, lauril alcohol poliglicol éter acetal, ésteres de sorbitol,

También agentes anticongelantes tales como glicerina, etilenglicol, propilenglicol y bactericidas, tales se pueden agregar a la formulación.

Los agentes antiespumantes adecuados son por ejemplo agentes antiespumantes a base de silicio o estearato de magnesio.

25 Los conservantes adecuados son por ejemplo diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal Los espesantes adecuados son compuestos que confieren un comportamiento de flujo pseudoplástico a la formulación, es decir, alta viscosidad en reposo y baja viscosidad en la fase agitada. Se pueden citar, en este contexto, por ejemplo, espesantes comerciales a base de polisacáridos, tales como Xanthan Gum® (Kelzan® de Kelco), Rhodopol®23 (Rhône Poulenc) o Veegum® (de R.T. Vanderbilt), o filosilicatos orgánicos, tales como Attaclay® (de Engelhardt). Los 30 agentes antiespumantes adecuados para las dispersiones de acuerdo con la invención són, por ejemplo, emulsiones de silicona (tales como, por ejemplo, Silikon® SRE, Wacker o Rhodorsil® de Rhodia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, compuestos organofluorados y mezclas de los mismos. Los biocidas se pueden agregar para estabilizar las composiciones de acuerdo con la invención contra el ataque de microorganismos. Los biocidas adecuados són, por ejemplo, con base en isotiazolonas tales como los compuestos comercializados bajo las marcas 35 registradas Proxel® de Avecia (o Arch) o Acticide® RS de Tor Chemie y Katon® MK de Rohm & Haas. Los agentes anticongelantes adecuados son polioles orgánicos, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerol. Estos se emplean usualmente en cantidades de no más de 10% en peso, con base en el peso total de la composición de compuesto activo. Si es apropiado, las composiciones de productos activos de acuerdo con la invención pueden comprender de 1 a 5% en peso de regulador, con base en la cantidad total de la formulación preparada, para regular 40 el pH, cantidad y tipo de regulador utilizado dependiendo de las propiedades químicas del compuesto activo o de los compuestos activos. Ejemplos de reguladores son las sales de metales alcalinos de ácidos inorgánicos u orgánicos débiles, tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.

45 Las sustancias que son adecuadas para la preparación de soluciones directamente pulverizables, emulsiones, pastas o dispersiones en aceite son fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, tales como queroseno o aceite diesel, además aceites de alquitrán de carbón y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos cíclicos y aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, metanol, etanol, propanol, butanol, ciclohexanol, ciclohexanona, isoforona, solventes fuertemente polares, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, N- metilpirrolidona y 50 agua.

Los polvos, materiales para difusión y polvillos se pueden preparar al mezclar o moler concomitantemente las sustancias activas con un portador sólido.

Los gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar por la unión de los principios activos a portadores sólidos. Ejemplos de portadores sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, creta, bolos, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas, y productos de 55

origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros portadores sólidos.

5 En general, las formulaciones comprenden de 0.01 a 95% en peso, preferiblemente de 0.1 a 90% en peso, del ingrediente activo. Se emplean los ingredientes activos en una pureza de 90% a 100%, preferiblemente 95% a 100% (de acuerdo con espectro de RMN). Para propósitos de tratamiento de semilla, las formulaciones respectivas se pueden diluir 2-10 veces llevando a concentraciones en preparaciones listas para usar de 0.01 a 60% en peso de compuesto activo por peso, preferiblemente 0.1 a 40% en peso.

10 El compuesto de la fórmula I se puede utilizar como tal, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de, por ejemplo, en la forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones o dispersiones, emulsiones, dispersiones en aceite, pastas, productos espolvoreables, materiales para propagación, o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o riego. Las formas de uso dependen completamente de las finalidades previstas; estas tienen por objeto garantizar en cada caso la distribución más fina posible de los productos activos de acuerdo con la invención.

Los siguientes son ejemplos de formulaciones:

15 1. Productos para dilución con agua. Para propósito de tratamiento de semilla, dichos productos se pueden aplicar a la semilla diluida o no diluida.

A) Concentrados solubles en agua (SL, LS)

20 10 partes en peso del compuesto activo se disuelven en 90 partes en peso de agua o un solvente soluble en agua. Como una alternativa, se agregan humectantes y otros auxiliares. El compuesto activo se diluye luego de dilución con agua, por lo cual se obtiene una formulación con 10% (p/p) del compuesto activo.

B) Concentrados dispersables (DC)

25 20 partes en peso del compuesto activo se disuelven en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión, por lo cual se obtiene una formulación con 20% (p/p) de compuestos activos.

C) Concentrados emulsificables (EC)

30 15 partes en peso de los compuestos activos se disuelve en 7 partes en peso de xileno con adición de dodecilbecenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión, por lo cual se obtiene una formulación con 15% (p/p) de compuestos activos.

D) Emulsiones (EW, EO, ES)

35 25 partes en peso del compuesto activo se disuelve en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilbecenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsificadora (por ejemplo Ultraturax) y hecha en una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión, por lo cual se obtiene una formulación con 25% (p/p) del compuesto activo.

E) Suspensiones (SC, OD, FS)

40 En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso del compuesto activo se muele con adición de 10 partes en peso de dispersantes, humectantes y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para dar una suspensión de compuesto activo fina. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, por lo cual se obtiene una formulación con 20% (p/p) del compuesto activo.

F) Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG)

45 50 partes en peso del compuesto activo se muele finamente con adición de 50 partes en peso de dispersantes y humectantes y hechos como gránulos dispersables en agua o solubles en agua por medio de aparatos técnicos (por ejemplo extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto activo, por lo cual se obtiene una formulación con 50% (p/p) del compuesto activo.

G) Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, SS, WS)

75 partes en peso del compuesto activo se muelen en un molino de rotor-estator con adición de 25 partes en peso de dispersantes, humectantes y gel de sílice. La dilución con agua da una dispersión o solución estable del compuesto activo, por lo cual se obtiene una formulación con 75% (p/p) del compuesto activo se obtiene.

H) Formulación en gel (GF)

En un molino de bolas agitado, 20 partes en peso del compuesto activo se muele con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de humectantes de un agente de gelificación y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para dar una suspensión de compuesto activo fina. La dilución con agua da una suspensión estable del compuesto activo, por lo cual una formulación con 20% (p/p) del compuesto activo se obtiene.

- 5 2. Productos para ser aplicados no diluidos para aplicaciones foliares. Para propósito de tratamiento de semilla, dichos productos se pueden aplicar a la semilla diluida o no diluida.

I) Polvos espolvoreables (DP, DS)

5 partes en peso del compuesto activo se muelen finamente y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto da un producto pulverizable que tiene 5% (p/p) del compuesto activo.

- 10 J) Gránulos (GR, FG, GG, MG)

0.5 parte en peso del compuesto activo se muele finamente y se asocia con 95.5 partes en peso de portadores, por lo cual se obtiene una formulación con 0.5% (p/p) del compuesto activo. Los métodos actuales son extrusión, secado por pulverización o el lecho fluidizado. Esto da gránulos que se can a aplicar no diluidos para uso foliar.

K) Soluciones ULV (UL)

- 15 10 partes en peso del compuesto activo se disuelve en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto da un producto que tiene 10% (p/p) del compuesto activo, que se aplica no diluido para uso foliar.

Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables (polvos pulverizables, dispersiones en aceite) al agregar agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o solvente, pueden ser homogeneizadas en agua por medio de un humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante. Alternativamente, es posible preparar concentrados de los compuestos de sustancia activa, humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, solvente o aceite, y dichos concentrados son adecuados para la dilución con agua.

- 20 Las concentraciones de ingrediente activo en los productos listos para usar pueden variar dentro de rangos relativamente amplios. En general, están entre 0.0001 y el 10%, preferiblemente de 0.01 a 1%.

- 25 Los ingredientes activos también se pueden utilizar con éxito en el proceso de volumen ultra bajo (ULV), siendo posible aplicar formulaciones que comprenden más del 95% en peso de ingrediente activo, o incluso aplicar el ingrediente activo sin aditivos.

- 30 En el método de esta invención, los compuestos I se pueden aplicar con otros ingredientes activos, por ejemplo con otros pesticidas, insecticidas, herbicidas, fertilizantes tales como nitrato de amonio, urea, potasa, y superfosfato, fitotóxicos y reguladores del crecimiento de las plantas, protectores y nematocidas. Estos ingredientes adicionales se pueden utilizar en secuencia o en combinación con las composiciones anteriormente descritas, si procede también se agregan solo inmediatamente antes de uso (mezcla en tanque). Por ejemplo, la planta(s) se pueden seratomizar con una composición de esta invención ya sea antes o después de ser tratadas con otros ingredientes activos.

- 35 La siguiente lista M de plaguicidas junto con los compuestos de acuerdo con la invención se puede utilizar y con la que se pueden producir potenciales efectos sinérgicos, se destina a ilustrar las posibles combinaciones, pero no a imponer ninguna limitación:

M.1 Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) de la clase de

- 40 M.1A carbamatos, por ejemplo aldicarb, alanycarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofuran, carbosulfan, etiofencarb, fenobucarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, methomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb y triazamato; o de la clase de

- 45 M.1B organofosfatos, por ejemplo acefato, azametifos, azinfos-etilo, azinfosmetilo, cadusafos, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, coumafos, cianofos, demeton-S metilo, diazinón, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, disulfotón, EPN, etión, etoprofos, famphur, fenamifos, fenitrotión, fentiión, fostiazato, heptenofos, imiciafos, isofenfos, isopropil O-(metoxiaminotio-fosforil) salicilato, isoxatiión, malatiión, mecarbam, metamidofos, metidatiión, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, óxidometon-metilo, paratiión, paratiión-metilo, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, foxim, pirimifos- metilo, profenofos, propetamfos, protiofos, piraclofos, piridafentiión, quinalfos, sulfotep, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometón, triazofos, triclorfon y vamidotion;

- 50 M.2. Antagonistas del canal de cloruro activado por GABA tal como:

M.2A compuestos ciclodieno organocloruro, como por ejemplo endosulfan o clordano; o

- M.2B fiproles (fenilpirazoles), como por ejemplo etiprol, fipronil, flufiprol, pirafluprol y piriprol;
- M.3 Moduladores del canal de sodio de la clase de
- 5 M.3A piretroides, por ejemplo acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, bioaletrina S-ciclopentenilo, bioresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, cipermetrina, alpha-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zetacipermetrina, cifenotrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucithrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, meperflutrina, metoflutrina, permetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piretrina (pirethrum), resmetrina, silafluofen, teflutrina, tetrametilflutrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; o
- M.3B Moduladores del canal de sodio tal como DDT o metoxiclor;
- 10 M.4 Agonistas del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) de la clase de
- M.4A neonicotinoides, por ejemplo acteamiprid, clotianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam; o
- M.4B nicotina.
- 15 M.5 Activadores alostéricos del receptor de acetilcolina nicotínico de la clase de espinosinas, por ejemplo espinosad o espinetoram;
- M.6 Activadores del canal de cloruro de la clase de avermectinas y milbemicinas, por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, lepimectina o milbemectina;
- M.7 Imitadores de la hormona juvenil, tal como
- 20 M.7A análogos de la hormona juvenil como hidropreno, kinopreno y metopreno; o others as M.7B fenoxicarb o M.7C piriproxifen;
- M.8 varios inhibidores no específicos (múltiples sitios), por ejemplo
- M.8A haluros de alquilo como bromuro de metilo y otros haluros de alquilo, o
- M.8B cloropicrina, o M.8C fluoruro de ulfurilo, o M.8D borax, o M.8E Tártaro emético;
- M.9 Bloqueadores selectivos de la alimentación de homópteros, por ejemplo
- 25 M.9B pimetrozina, o M.9C flonicamid;
- M.10 Inhibidores de crecimiento de ácaros, por ejemplo
- M.10A clofentezina, hexitiazox y diflovidazin, o M.10B etoxazol;
- 30 M.11 Interruptores microbianos de membranas del intestino medio de insecto, por ejemplo bacillus thuringiensis o bacillus sphaericus y proteínas insecticidas que las producen tales como bacillus thuringiensis subsp. israelensis, bacillus sphaericus, bacillus thuringiensis subsp. aizawai, bacillus thuringiensis subsp. kurstaki y bacillus thuringiensis subsp. tenebrionis, o las proteínas de cultivo Bt: Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1Fa, Cry2Ab, mCry3A, Cry3Ab, Cry3Bb y Cry34/35Ab1;
- M.12 Inhibidores de sintasa ATP mitocondrial ATP, por ejemplo
- M.12A diafentiurón, o
- 35 M.12B miticidas de organoestaño tales como azociclotin, cihexatin o óxido de fenbutatina, o M.12C propargita, o M.12D tetradifon;
- M.13 Desacopladores de fosforilación oxidativa a través de disrupción del gradiente de protones, por ejemplo clorfenapir, DNOC o sulfuramid;
- 40 M.14 bloqueadores de canal del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), por ejemplo análogos de nereistoxina como bensultap, cartap hidrocloreuro, tiociclam o tiosultap sodio;
- M.15 Inhibidores de la biosíntesis de quitina tipo 0, tal como benzoilureas como por ejemplo bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón o triflumurón;
- M.16 Inhibidores de la biosíntesis de quitina tipo 1, como por ejemplo buprofezina;
- 45 M.17 disruptores de muda, dípteros, como por ejemplo ciromazina;

- M.18 agonistas de los receptores Ecdyson como diacilhidrazinas, por ejemplo metoxifenzida, tebufenozida, halofenzida, fufenozida o cromafenozida;
- M.19 agonistas de los receptores Octopamin, como por ejemplo amitraz;
- M.20 inhibidores mitocondriales de complejos III de transporte de electrones, por ejemplo,
- 5 M.20A hidrametilnón o M.20B acequinocilo o M.020C fluacripirim;
- M.21 inhibidores del transporte de electrones complejo I mitocondrial, por ejemplo,
- M.21A METI acaricidas e insecticidas como fenazaquiná, fenpiroximato, pirimidifen, piridaben, tebufenpirad o tolfenpirad o M.21 B rotenona;
- M.22 bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje, por ejemplo
- 10 M.22A indoxacarb o M.22B metaflumizona;
- M.23 inhibidores de la acetil CoA carboxilasa, tales como Tetronic y derivados de ácido tetramico, por ejemplo espirodiclofeno, espiromesifeno o espirotetramat;
- M.24 inhibidores de transporte de electrones del complejo IV mitocondriales, por ejemplo,
- M.24A fosfina tal como el fosfuro de aluminio, fosfuro de calcio, fosfina o el fosfuro de zinc, o M.24B cianuro.
- 15 M.25 inhibidores de transporte de electrones de complejos II mitocondriales, tales como derivados de beta-cetonitrilo, por ejemplo cienopirafeno o ciflumetofeno;
- M.28 receptores-moduladores de rianodina de la clase de diamidas, como por ejemplo flubendiamida, clorantraniliprol (rynaxypyr®), ciantraniliprol (Cyazypir®), o los compuestos ftalamida
- M.28.1: (R)-3-Clor-N1-{2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluor-1-(trifluorometil)etil]fenil}-N2-(1-metil-2-metilsulfoniletil) ftalamid y
- 20 M.28.2: (S)-3-Clor-N1-{2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluor-1-(trifluorometil)etil]fenil}-N2-(1-metil-2-metilsulfoniletil) ftalamid, o el compuesto
- M.28.3: 3-bromo-N-{2-bromo-4-cloro-6-[(1-ciclopropiletil)carbamoil]fenil}-1-(3-clorpiridin-2-il)-1Hpirazol-5-carboxamida, o el compuesto
- 25 M.28.4: metil-2-[3,5-dibromo-2-({[3-bromo-1-(3-clorpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil}amino)benzoil]-1,2-dimetilhidrazinacarboxilato;
- M.X compuestos activos insecticidas de modo de acción desconocido o incierto, como por ejemplo azadiractina, amidoflumet, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, chinometionat, criolita, dicofol, flufenerim, flometoquin, fluensulfona, flupiradifurona, butóxido de piperonilo, piridalilo, pirifluquinazón, sulfoxaflor, o el compuesto
- 30 M.X.1: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-metil]-benzamida, o el compuesto
- M.X.2: éster de 1,1'-[(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-4-[[[(2-ciclopropilacetil)oxi]metil]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-12-hidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-3,6-diil] de ácido ciclopropanoacético, o el compuesto
- M.X.3: 11-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.4.2]-tetradec-11-en-10-ona, o el compuesto
- 35 M.X.4: 3-(4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-ona, o el compuesto
- M.X.5: 1-[2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5- amina, o activos sobre la base de bacillus firmus (Votivo, I-1582).
- Los compuestos disponibles comercialmente del grupo M enumerados anteriormente se pueden encontrar en
- 40 The Pesticide Manual, 15th Edition, C. D. S. Tomlin, British Crop Protection Council (2011), entre otras publicaciones.
- Los ftalamidas M.28.1 y M.28.2 se conocen ambas por el documento WO 2007/101540. La antranilamida M .28.3 se ha descrito en el documento WO2005/077943. El compuesto de hidrazida M.28.4 ha sido descrito en el documento WO 2007/043677. El flometoquin derivado de quinolina se muestra en el WO2006/013896. Los compuestos de aminofuranona de flupiradifurona se conocen por el documento WO 2007/115644. El compuesto sulfoxaflor de sulfoximina se conoce del documento WO2007/149134. El compuesto M.X.1. de isoxazolina se ha descrito en la
- 45

WO2005/085216. El derivado M.X.2. de piriropeno ha sido descrito en el documento WO 2006/129714. El derivado M.X.3. de cetoenol cíclico espiroacetálico sustituido se conoce del documento WO2006/089633 y el derivado de cetoenol espirocíclico de bifenilo sustituido M.X.4. del documento WO2008/067911. Finalmente el triazoilfenilsulfido como M.X.5. se ha descrito en el documento WO2006/043635 y agentes de control biológico en la base de Bacillus firmus en el documento WO2009/124707.

La siguiente lista de sustancias activas fungicidas, junto con la cual los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar, se destinan a ilustrar las posibles combinaciones, pero no se limita a estas:

F.I) inhibidores de respiración

F.I-1) Inhibidores de complejo III en sitio Qo (por ejemplo estrobilurinas) e

10 estrobilurinas: azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobin, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametrobina, piraoxistrobina, piribencarb, trifloxistrobina, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]bencil)carbamato de metilo y 2-(2-(3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-alilideneaminoximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N metil-acetamida; oxazolidinedionas y imidazolinonas: famoxadona, fenamidona;

F.I-2) Inhibidores del complejo II (por ejemplo carboxamidas):

15 carboxanilidas: benodanil, bixafen, boscalid, carboxin, fenfuram, fenhexamid, fluopiram, flutolanil, furametpir, isopirazam, isotianil, mepronil, oxicarboxin, penflufen, pentiopirad, sedaxane, tecloftalam, thifluzamida, tiadinil, 2-amino-4 metil-tiazol-5-carboxanilida, N-(3',4',5' trifluorobifenil-2 il)-3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4 carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3 difluorometil-1-metil-1 H pirazol-4- carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetil-butyl)-fenil)-1,3-dimetil-5 fluoro-1H-pirazol-4 carboxamida;

20 F.I-3) Inhibidores del complejo III en sitio Qi: ciazofamid, amisulbrom;

F.I-4) Otros inhibidores de respiración (complejo I, desacopladores)

diflumentorim; tecnazen; ferimzone; ametoctradin; siltiofam; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobutón, dinocap, fluazinam, nitrthal-isopropilo, compuestos de organometal: salte fentina, tal como fentin-acetato, cloruro de fentin o hidróxido de fentin;

25 F.II) Inhibidores de biosíntesis de esterol (fungicidas SBI)

F.II-1) inhibidores de C14 demetilasa (fungicidas DMI, por ejemplo triazoles, imidazoles) triazoles: azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol; imidazols: imazalil, pefurazoato, oxpoconazol, procloraz, triflumizol; pirimidinas, piridinas y piperazinas: fenarimol, nuarimol, pirifenox, triforina;

30

F.II-2) Inhibidores de Delta14-reductasa (Aminas, por ejemplo morfollinas, piperidinas) morfollinas: aldimorf, dodemorf, dodemorf-acetato, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidin, piperalin; espiroketalaminas: espiroxamina;

35 F.II-3) Inhibidores de 3-keto reductasa: hidroxianilidas: fenhexamid;

F.III) inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

F.III-1) Síntesis de ARN, ADN

fenilamidas o aminoácidos acilo fungicidas: benalaxilo, benalaxil-M, kiralaxilo, metalaxilo, metalaxil-M (mefenoxam), ofurace, oxadixilo; isoxazoles y isotiazolones: himexazol, octhiline;

40 F.III-2) inhibidores topisomerasa de ADN: ácido oxolinico;

F.III-3) metabolismo de nucleótidos (por ejemplo, adenosina-deaminasa) hidroxil (2-amino)-pirimidinas: bupirimato;

F.IV) Inhibidores de división celular y o citoesqueleto

F.IV-1) Inhibidores de tubulina: bencimidazoles y tiofanatos: benomilo, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol, tiofanato-metilo; triazolopirimidinas: 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5 a]pirimidina

45

F.IV-2) Otros inhibidores de división celular benzamidas y fenil acetamidas: dietofencarb, ethaboxam, pencicurón, fluopicolide, zoxamida;

F.IV-3) inhibidores de actina: benzofenonas: metrafenona;

- F.V) Inhibidores de síntesis de aminoácido y proteína
- F.V-1) inhibidores de síntesis de Metionina (anilino-pirimidinas) anilino-pirimidinas: ciprodinil, mepanipirim, nitrapirin, pirimetanilo;
- 5 F.V-2) inhibidores de síntesis de proteína (anilino-pirimidinas) antibióticos: blasticidina-S, kasugamicina, kasugamicina clorhidrato-hidrato, mildiomicina, streptomycin, oxitetraciclín, polioxina, validamicina A;
- F.VI) Inhibidores de transducción de señal
- F.VI-1) Inhibidores de MAP/Histidina quinasa (por ejemplo anilino-pirimidinas) dicarboximidias: fluoroimid, iprodiona, procimidona, vinclozolin; fenilpirroles: fenpiclonil, fludioxonilo;
- F.VI-2) Inhibidores de proteína G p: quinolinas: quinoxifen;
- 10 F.VII) inhibidores de síntesis de lípido y membrana
- F.VII-1) inhibidores de biosíntesis de fosfolípidos compuestos de organofósforo: edifenfos, iprobenfos, pirazofos; ditiolanes: isoprotiolane;
- F.VII-2) hidrocarburos aromáticos de peroxidación de lípido: dicloran, quintozeno, tecnazeno, tolclofos-metilo, bifenilo, cloroneb, etridiazol;
- 15 F.VII-3) amidas de ácido carboxilo (fungicidas CAA) amidas de ácido cinnámico o mandélico: dimetomorf, flumorf, mandiproamid, pirimorf; valinamida carbamates: bentiavalicarb, iprovalicarb, piribencarb, valifenalato y ácido N-(1-(1-(4-ciano-fenil)ethanesulfonil)-but-2-il) carbámico-(4-fluorofenil) éster;
- F.VII-4) Compuestos que afectan la permeabilidad de la membrana celular y carbamatos de ácidos grasos: propamocarb, propamocarb- hidroclohid
- 20 F.VIII) Inhibidores con acción de sitio múltiple
- F.VIII-1) sustancias activas inorgánicas: mezcla Bordeaux, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclóruo de cobre, sulfato básico de cobre, azufre;
- F.VIII-2) Tio- y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metiram, propineb, thiram, zineb, ziram;
- 25 F.VIII-3) Compuestos de organocloruro (por ejemplo ftalimidias, sulfamidias, cloronitrilos): anilazina, clorotalonilo, captafol, captan, folpet, diclofluanid, diclorofen, flusulfamida, hexaclorobenceno, pentaclorfenol y sus sales, ftalida, toliifluanid, N-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N-etil-4-metil-bencenosulfonamida;
- F.VIII-4) Guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, guazatina-acetato, iminoctadina, iminoctadina- triacetato, iminoctadina-tris(albésilato);
- 30 F.VIII-5) Antraquinonas: ditianon;
- F.IX) Inhibidores de síntesis de pared celular
- F.IX-1) Inhibidores de síntesis de glucano: validamicina, polioxina B;
- F.IX-2) Inhibidores de síntesis de melanina: piroquilón, triciclazol, carpropamida, diciclomet, fenoxanilo;
- F.X) Inductores de defensa de planta
- 35 F.X-1) Ruta de ácido salicílico: acibenzolar-S-metilo;
- F.X-2) Otros: probenazol, isotianil, tiadinil, prohexadiona-calcio; fosfonatos: fosetilo, fosetil-aluminio, ácido fosforoso y sus sales;
- F.XI) Modo de acción no conocido:
- 40 bronopol, chinometionat, ciflufenamid, cimoxanil, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzoquat, difenzoquatmetilsulfato, difenilamin, flumetover, flusulfamida, flutianil, metasulfocarb, oxin-copper, proquinazid, tebufloquin, teclotalam, triazóxido, 2-butoxi-6-yodo-3-propilchromen-4-ona, N-(ciclopropilmetoxiimino-(6-difluorometoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil)-2-feniacetamida, N'-(4-(4-cloro-3trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metil formamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetilfenil)- N-etil-N-metil-formamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metil formamidina, N'-(5-difluorometil-2 metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil- N-metil formamidina, metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol- 4-carboxílico, metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamida de
- 45

ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico, éster de 6-tert-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ilo de ácido metoxi-acético y N-Metil-2-{1-[(5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-4-tiazol-carboxamida, 3-[5-(4-cloro-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, éster de S-alilo de ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-dihidro-pirazol-1 carbotioico, amina de ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il) ciclopropanocarboxílico, 5-cloro-1 (4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol, 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;

F.XI) Reguladores de crecimiento:

ácido abscísico, amidoclor, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brassinolida, butralin, clormequat (cloruro de clormequat), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipin, 2,6-dimetilpuridina, etefón, flumetralin, flurprimidol, flutiacet, forclorfenurón, ácido gibberélico, inabenfida, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquat (cloruro de mepiquat), ácido naftaleneacético, N 6 benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona-calcio), prohidrojasmon, tidiazurón, triapentenol, fosforotritioato de tributilo, ácido 2,3,5 triyodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol;

F.XII) Agentes de control biológico

agentes de biocontrol antifúngico: cepa de *Bacillus subtilis* con NRRL No. B-21661 (por ejemplo RHAPSODY®, SERENADE® MAX y SERENADE® ASO de AgraQuest, Inc., EE.UU.), cepa *Bacillus pumilus* con NRRL No. B-30087 (por ejemplo SONATA® y BALLAD® Plus de AgraQuest, Inc., EE.UU.), *Ulocladio oudemansii* (por ejemplo el producto BOTRY-ZEN de BotriZen Ltd., Nueva Zelanda), Quitosan (por ejemplo ARMOUR-ZEN de BotriZen Ltd., Nueva Zelanda).

Aplicaciones

La plaga animal, es decir, los insectos, arácnidos y nemátodos, la planta, el suelo o el agua en el que la planta está creciendo se puede poner en contacto con los compuestos presentes de fórmula I o una composiciones que los contienen mediante cualquier método de aplicación conocido en la técnica. Como tal, "poner en contacto" incluye tanto contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente sobre la plaga animal o planta - normalmente al follaje, tallo o raíces de la planta) y contacto indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones al locus de la plaga animal o planta).

Los compuestos de la fórmula I o las composiciones pesticidas que los comprende se pueden utilizar para proteger plantas en crecimiento y cultivos del ataque o infestación por plagas de animales, especialmente insectos, acáridas o arácnidos al poner en contacto la planta/cultivo con una cantidad pesticidamente efectiva de los compuestos de la fórmula I. El término "cultivo" se refiere tanto a cultivos en crecimiento o cosechados.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que los comprenden son particularmente importantes en el control de una multitud de insectos en diversas plantas cultivadas, tales como cultivos de cereales, cultivos de tubérculos, cultivos de oleaginosas, hortalizas, especias, plantas ornamentales, por ejemplo semillas de trigo duro y otro trigo, cebada, avena, centeno, maíz (maíz forrajero y maíz de azúcar/maíz dulce y de campo), soja, cultivos oleaginosos, crucíferas, algodón, girasol, plátanos, arroz, colza, nabo, remolacha azucarera, remolacha forrajera, berenjenas, papas, hierba, césped, pasto, hierba forrajera, tomates, puerros, calabaza/ahuyama, repollo, lechuga, pimiento, pepino, melón, especies de Brassica, melones, habas, guisantes, ajo, cebolla, zanahorias, plantas tuberosas tales como la papa, caña de azúcar, tabaco, uvas, petunias, geranios/pelargonios, pensamientos y nomeolvides.

Los compuestos de la presente invención se emplean como tal o en forma de composiciones al tratar los insectos o las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelos, superficies, materiales o habitaciones que se van a proteger del ataque insecticida con un insecticida en una cantidad insecticidamente efectiva de los compuestos activos. La aplicación se puede llevar a cabo tanto antes como después de la infección de las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelos, superficies, materiales o cuartos por los insectos.

La presente invención también incluye un método para combatir plagas de animales que comprende poner en contacto las plagas de animales, su hábitat, criadero, suministro de alimentos, plantas cultivadas, semilla, suelo, área, material o entorno en el que las plagas de animales crecen o pueden crecer, o los materiales, plantas, semillas, suelos, superficies o espacios que se van a proteger del ataque de animales o infestación con una cantidad pesticidamente efectiva de una mezcla de por lo menos un compuesto activo I.

Más aún, las plagas de animales pueden ser controladas al poner en contacto la plaga objetivo, su suministro de alimentos, hábitat, terreno de cultivo o su locus con una cantidad pesticidamente efectiva de los compuestos de fórmula I. Como tal, la aplicación se puede llevar a cabo antes o después de la infección del lugar, cultivos en crecimiento o cultivos cosechados por la plaga.

Los compuestos de la invención también se pueden aplicar preventivamente a lugares en los que se espera ocurrencia de plagas.

Los compuestos de fórmula I también se pueden utilizar para proteger plantas en crecimiento del ataque o infestación por plagas al poner en contacto la planta con una cantidad pesticidamente efectiva del compuesto de fórmula I. Como tal, "poner en contacto" incluye tanto contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente sobre la plaga y/o planta - normalmente al contacto con el follaje, tallo o raíces de la planta) e indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones al locus de la plaga y/o planta).

"Locus" significa un hábitat, criadero, planta, semilla, área, superficie, material o medio en el que una plaga o parásito está creciendo o puede crecer.

Se debe entender que el término "material de propagación vegetal" se refiere a todas las partes generativas de la planta, tales como semillas y material vegetativo de las plantas tales como esquejes y tubérculos (por ejemplo patatas), que se pueden utilizar para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, tallos, brotes y otras partes de plantas. Las plántulas y plantas jóvenes, que se van a trasplantar después de la germinación o después de su emergencia del suelo, también pueden ser incluidas. Estos materiales de propagación vegetal pueden ser tratados profilácticamente con un compuesto de protección de las plantas, ya sea en o antes de la siembra o trasplante.

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" incluye las plantas que han sido modificadas por medios de selección, mutagénesis o de ingeniería genética. Las plantas modificadas genéticamente son plantas, cuyo material genético se ha modificado por el uso de técnicas de ADN recombinante que, en circunstancias naturales no se pueden obtener fácilmente por cruzamiento, mutaciones o recombinación natural. Normalmente, uno o más genes se han integrado en el material genético de una planta modificada genéticamente con el fin de mejorar ciertas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero no se limitan o modificación posttransicional dirigida de proteínas (oligo o polipéptidos) poli por ejemplo, mediante glicosilación o adiciones de polímero tales como unidades estructurales preniladas, acetiladas o farnesiladas o unidades estructurales de PEG (por ejemplo, como se describe en *Biotechnol Prog.* 2001 Jul-Aug;17(4):720-8., *Protein Eng Des Sel.* 2004 Jan;17(1):57-66, *Nat Protoc.* 2007;2(5):1225-35., *Curr Opin Chem Biol.* 2006 Oct;10(5):487-91. *Epub* 2006 Aug 28., *Biomaterials.* 2001 Mar; 22(5):405-17, *Bioconjug Chem.* 2005 Jan-Feb;16(1):113-21). E

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" también plantas incluyen que se han vuelto tolerantes a las aplicaciones de las clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de la dioxigenasa hidroxifenilpiruvato (HPPD); acetolactato sintasa (ALS), inhibidores tales como sulfonil ureas (véase, por ejemplo documentos US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imidazolinonas (véase por ejemplo documentos US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de sintasa de enolpiruvilshikimato- 3-fosfato (EPSPS), tales como glifosato (véase por ejemplo WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintasa (GS), tales como glufosinato (véase por ejemplo documentos EP-A-0242236, EP-A-242246) o herbicidas de oxinilo (véase por ejemplo documento US 5,559,024) como un resultado de los métodos convencionales de crianza o ingeniería genética.

Diversas plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a herbicidas mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), por ejemplo colza de verano Clearfield® (Canola) que es tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox. Se han utilizado métodos de ingeniería genética para hacer que las plantas cultivadas, tales como soja, algodón, maíz, remolacha y colza, tolerantes a los herbicidas, tales como glifosato y glufosinato, algunos de los cuales están comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales de Roundup Ready® (glifosato) y LibertyLink® (glufosinato).

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" también incluye plantas que por el uso de técnicas de ADN recombinantes son capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas, especialmente aquellas conocidas a partir del género bacteriano *Bacillus*, particularmente de *Bacillus turingiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIa(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) o Cry9c; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de las bacterias que colonizan nemátodos, por ejemplo *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp.; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa, u otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales toxinas *Streptomyces*, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisantes o cebada; aglutininas; inhibidores de proteínasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina o inhibidores de papaína; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdiesteroide-IDP-glicosiltransferasa, oxidasas de colesterol, inhibidores de ecdisona o de la HMG-Co-Areductasa, bloqueadores de los canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio o calcio; esterasa de hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas (receptores de helicoquinina); estilben sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, estas proteínas insecticidas o toxinas han de entenderse expresamente también como pre-toxinas, proteínas híbridas, truncadas o proteínas modificadas de otra manera. Las proteínas híbridas se caracterizan por una nueva combinación de dominios de la proteína, (véase, por ejemplo, el documento WO 02/015701). Ejemplos adicionales de dichas toxinas o plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar dichas toxinas se divulgan, por ejemplo, en los documentos EP-A 374 753, WO 93/007278, WO

95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/018810 und WO 03/052073. Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas modificadas genéticamente imparten a las plantas que producen estas proteínas protección contra plagas perjudiciales de ciertos grupos taxonómicos de artrópodos, en particular a escarabajos (Coleóptero), moscas (Diptera y mariposas y polillas (Lepidóptero) y nemátodos parásitos de plantas (Nematodo).

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" incluye también plantas que por el uso de técnicas de ADN recombinantes son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de aquellas plantas a los patógenos bacterianos, virales o fúngicos. Ejemplos de dichas proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (proteínas PR, véase, por ejemplo, el documento EP-A 0 392 225), genes de resistencia a enfermedades de plantas (por ejemplo, variedades de papa, que expresan genes de resistencia que actúan contra infecciones de *Phitophtora* derivadas de la papa silvestre mexicana *Solanum bulbocastanum*) o T4-liso-zym (por ejemplo, variedades de papa capaces de sintetizar estas proteínas con una mayor resistencia frente a bacterias tales como *Erwinia amylovora*). Los métodos para producir dichas plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" incluye también plantas que por el uso de técnicas de ADN recombinantes con capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo, producción de biomasa, rendimiento de grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteínas), tolerancia a sequía, salinidad o factores ambientales que limitan el crecimiento o tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de aquellas plantas.

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" incluye también plantas que contienen por el uso de técnicas de ADN recombinante modificado una cantidad de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, por ejemplo cultivos de aceite que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga que promueven la salud o ácidos grasos insaturados omega-9 (por ejemplo colza Nexera®).

Se debe entender que el término "plantas de cultivo" incluye también plantas que contienen por el uso de técnicas de ADN recombinante modificado una cantidad de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la producción de materias primas, por ejemplo, papas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo, la papa AmfloraB).

En general, "cantidad pesticidamente efectiva" significa la cantidad de ingrediente activo necesaria para lograr un efecto observable sobre el crecimiento, que incluyen los efectos de necrosis, muerte, retardo, prevención, y eliminación, destrucción, o de otro modo disminuir la ocurrencia y la actividad del organismo objetivo. La cantidad pesticidamente efectiva puede variar para los diferentes compuestos/composiciones utilizados en la invención. Una cantidad pesticidamente efectiva de las composiciones también deberá variar de acuerdo a las condiciones imperantes, tales como efecto pesticida deseado y duración, clima, especies objetivo, locus, modo de aplicación, y similares.

En el caso de tratamiento del suelo o de aplicación a la morada o nido de las plagas, la cantidad de ingrediente activo varía desde 0.0001 hasta 500 g por 100 m², preferiblemente desde 0.001 hasta 20 g por 100 m².

Las tasas de aplicación habituales en la protección de materiales son, por ejemplo, desde 0.01 g hasta 1000 g de compuesto activo por m² de material tratado, deseablemente desde 0.1 g hasta 50 g por m².

Las composiciones insecticidas para uso en la impregnación de materiales contienen normalmente 0.001 a 95% en peso, preferiblemente de 0.1 a 45% en peso, y más preferiblemente de 1 a 25% en peso de por lo menos un repelente y/o insecticida.

Para uso en el tratamiento de las plantas de cultivo, la tasa de aplicación de los ingredientes activos de esta invención puede estar en el rango de 0.1 g a 4000 g por hectárea, deseablemente desde 25 g hasta 600 g por hectárea, más deseablemente desde 50 g hasta 500 g por hectárea.

Los compuestos de fórmula I son efectivos tanto a través de contacto (a través del suelo, vidrio, pared, mosquitero, alfombra, partes de plantas o partes de animales), e ingestión (cebo, o parte de la planta).

Los compuestos de la invención también se pueden aplicar contra plagas de insectos no de cultivos, tales como hormigas, termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos, o cucarachas. Para el uso contra dichas plagas insectos no de cultivos, los compuestos de fórmula I se utilizan preferiblemente en una composición de cebo.

El cebo puede ser un líquido, un sólido o una preparación semisólida (por ejemplo un gel). Los cebos sólidos se pueden diseñar en diversas formas y las formas adecuadas para la aplicación respectiva por ejemplo, gránulos, bloques, barras, discos. Los cebos líquidos se pueden cargar en diversos dispositivos para asegurar la aplicación apropiada, por ejemplo recipientes abiertos, dispositivos de atomización, fuentes de gotas, o fuentes de evaporación.

Los geles pueden basarse en matrices acuosas u oleosas y se pueden formular para necesidades particulares en términos de pegajosidad, retención de humedad o características de envejecimiento.

El cebo empleado en la composición es un producto, que es lo suficientemente atractivo para incitar a los insectos como las hormigas, termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos o cucarachas, etc. a comerlo. El atractivo se puede manipular al utilizar estimulantes en la alimentación o feromonas sexuales. Los estimulantes de alimentos se eligen, por ejemplo, pero no exclusivamente, de proteínas animales y/o vegetales (harina de carne, pescado o sangre, partes de insectos, yema de huevo), de grasas y aceites de origen vegetal y/o animal, o mono-, oligo- o poliorganosacáridos, especialmente de sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, glucosa, almidón, pectina o incluso melaza o miel. Partes frescas o en descomposición de frutas, cultivos, plantas, animales, insectos o partes específicas de los mismos también pueden servir como un estimulante de la alimentación. Las feromonas sexuales son conocidas por ser más específicas de insectos. Las feromonas específicas se describen en la literatura y son conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Para uso en composiciones de cebo, el contenido típico del ingrediente activo es desde 0.001% en peso hasta 15% en peso, deseablemente desde 0.001% en peso hasta 5% en peso % de compuesto activo.

Las formulaciones de compuestos de fórmula I como aerosoles (por ejemplo, en latas de aerosol), aerosoles de aceite o aerosoles de bomba son altamente adecuados para que el usuario no profesional controle plagas tales como moscas, pulgas, garrapatas, mosquitos o cucarachas. Las recetas de aerosol se componen preferiblemente del compuesto activo, solventes tales como alcoholes inferiores (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol), cetonas (por ejemplo acetona, metil etil cetona), hidrocarburos de parafina (por ejemplo, querosenos) que tienen rangos de ebullición de aproximadamente 50 a 250°C, dimetil-formamida, N-metilpirrolidona, sulfóxido de dimetilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, agua, adicionalmente auxiliares, tales como emulsionantes, tales como monooleato de sorbitol, etoxilato de oleilo que tiene 3-7 moles de óxido de etileno, etoxilado de alcohol graso, aceites perfumados tales como aceites etéreos, ésteres de ácidos grasos medios con alcoholes inferiores, compuestos de carbonilo aromáticos, si es apropiado, estabilizantes tales como benzoato de sodio, surfactantes anfóteros, epóxidos inferiores, ortoformiato de trietilo y, si se requiere, propulsores tales como propano, butano, nitrógeno, aire comprimido, éter de dimetilo, dióxido de carbono, óxido nitroso, o mezclas de estos gases.

Las formulaciones de pulverización de aceite difieren de las recetas de aerosol en que no se utilizan propulsores.

Para uso en composiciones de pulverización, el contenido de ingrediente activo es desde 0.001 hasta 80% peso, más preferiblemente desde 0.01 hasta 50% en peso y lo más preferiblemente de 0.01 a 15% en peso.

Los compuestos de fórmula I y sus respectivas composiciones también se pueden utilizar en espirales para mosquitos y de fumigación, cartuchos de humo, placas de vaporizador o vaporizadores a largo plazo y también en papeles para polilla, almohadillas para polilla u otros sistemas de vaporizador independientes de calor.

Los métodos para controlar enfermedades infecciosas transmitidas por insectos (por ejemplo malaria, dengue y fiebre amarilla, filariasis linfática, y leishmaniasis humana) con compuestos de fórmula I y sus respectivas composiciones también comprenden el tratamiento de superficies de chozas y casas, pulverización aérea e impregnación de cortinas, tiendas de campaña, artículos de ropa, mosquiteros, trampa para mosca tsetse o similares. Las composiciones insecticidas para aplicación a fibras, telas no textiles, material de malla o láminas y lonas preferiblemente comprende una mezcla que incluye el insecticida, opcionalmente un repelente y por lo menos un aglutinante. Los repelentes adecuados son por ejemplo N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), N,N-dietilfenilacetamida (DEPA), 1-(3-ciclohexan-1-il-carbonil)-2-metilpiperina, lactona del ácido (2-hidroximetilcicloheptil)acético, 2-etil-1,3-hexanodiol, indalona, Metilneodecanamida (MNDA), un piretroide no utilizado para el control de insectos tales como {(+/-)-3-alil-2-metil-4-oxociclopent-2-(+)-enil-(+)-trans-crisantemata (esbiotrina), un repelente derivado de o idéntico con extractos de plantas como el limoneno, eugenol, (+)-Eucamalol (I), (-)-1-epi-eucamalol o extractos crudos de plantas de plantas como el Eucalyptus maculata, Vitex rotundifolia, Cymbopogon martinii, Cymbopogon citratus (hierba de limón), Cymbopogon nardus (citronela). Los aglutinantes adecuados se seleccionan por ejemplo de polímeros y copolímeros de ésteres de vinilo de ácidos alifáticos (tales como tales como acetato de vinilo y versatato de vinilo), ésteres acrílico y metacrílico de alcoholes, tales como acrilato de butilo, 2-etilhexilo, y acrilato de metilo, hidrocarburos mono- y di-etilénicamente insaturados, tales como estireno, y dienos alifáticos, tales como butadieno.

La impregnación de cortinas y mosquiteros se hace en general al sumergir el material textil en emulsiones o dispersiones del insecticida o rociarlo sobre las redes.

Los compuestos de fórmula I y sus composiciones se pueden utilizar para proteger materiales de madera tales como árboles, vallas de tablero, traviesas, etc. y edificios tales como casas, letrinas, fabricas, pero también materiales de construcción, muebles, cueros, fibras, artículos de vinilo, alambres y cables eléctricos, etc. de las hormigas y/o las termitas, y para controlar las hormigas y las termitas que hacer daño a los cultivos o al ser humano (por ejemplo, cuando las plagas invaden casas e instalaciones públicas). Los compuestos de fórmula I se aplican no solo a la superficie del suelo circundante o en el suelo debajo del piso con el fin de proteger los materiales de madera sino que también se pueden aplicar a artículos pesados tales como superficies de concreto debajo del piso, postes de

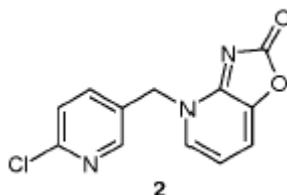
5 alcoba, vigas, contrachapados, muebles, etc., artículos de madera, como tableros de partículas, tableros de media, etc. y artículos de vinilo, tales como cables eléctricos recubiertos, láminas de vinilo, material aislante de calor, como las espumas de estireno, etc. En caso de aplicación contra las hormigas que dañan los cultivos o seres humanos, el controlador de hormigas de la presente invención se aplica a los cultivos o al suelo circundante, o se aplica directamente al nido de las hormigas o similares.

Ejemplos

La presente invención se ilustra ahora con más detalle mediante los siguientes ejemplos, sin imponer ninguna limitación a los mismos.

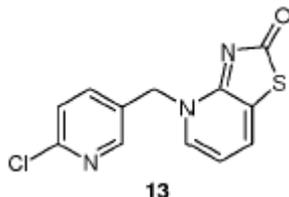
S. Ejemplos de Síntesis

10 Ejemplo de Síntesis S.1:



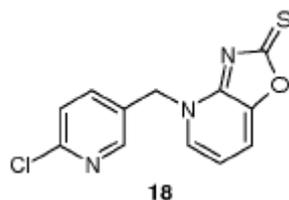
15 A una solución de 2-cloro-5-yodometil-piridina (2.6 g, 10.26 mmol, preparada de acuerdo con el documento WO2006/060029) en CH₃CN (50 mL) se agregaron 4H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona (1.86 g, 13.67 mmol) y K₂CO₃ (5.67 g, 41.0 mmol) y la suspensión se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (SiO₂, gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) para producir 0.79 g (3.0 mmol, 29%) del compuesto E.2 como un sólido incoloro. LC-MS: masa calculada para C₁₂H₉ClN₃O₂ [M+H]⁺ 262.0 encontrado 262.0; t_R = 1.83 min.

Ejemplo de Síntesis S.2:



20 A una solución de 2-cloro-5-yodometil-piridina (0.6 g, 1.97 mmol, preparada de acuerdo con el documento WO2006/060029) en CH₃CN (10 mL) se agregaron 3H-tiazolo[4,5-b]piridin-2-ona (0.31 g, 2.04 mmol, preparada de acuerdo con Bull. Soc. Chim. Fr. 1993, 130, 395) y K₂CO₃ (1.09 g, 7.89 mmol) y la suspensión se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos se aislaron mediante filtración y se sometieron a cromatografía de columna flash (SiO₂, gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) para producir 90 mg (0.32 mmol, 16%) del compuesto 13 como un sólido incoloro. LC-MS: masa calculada para C₁₂H₉ClN₃OS [M+H]⁺ 278.0 encontrado 278.0; t_R = 2.00 min.

Ejemplo de Síntesis S.3:

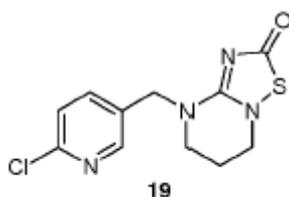


30 Una suspensión de 2-cloro-5-clorometil-piridina (1.0 g, 6.17 mmol), 2-amino-piridin-3-ol (0.68 g, 6.17 mmol) y NaI (0.93 g, 6.17 mmol) en acetona (10 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo para producir 1.63 g de cloruro de 2-amino-1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-3-hidroxi-piridinio crudo que se utilizó sin purificación adicional.

Se agregaron clorotiocarbonato de fenilo (0.37 g, 2.12 mmol) y Et₃N (0.32 g, 3.18 mmol) a una solución del producto crudo (0.5 g) en DMF (3 mL) y la solución se agitó a 70°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter de metil tert-butilo y se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC para producir 20 mg (0.07 mmol, 3.5%) del compuesto E.14 como un sólido amarillento.

LC-MS: masa calculada para C₁₂H₉ClN₃OS [M+H]⁺ 278.0 encontrado 278.0; t_R = 2.02 min.

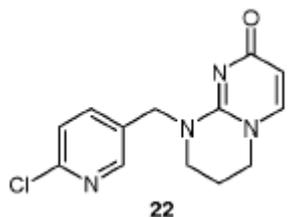
Ejemplo de Síntesis S.4:



Una solución de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina (1.0 g, 4.45 mmol, preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1999, 42 (12), 2231) en THF seco (7.5 mL) se agregó en forma de gotas a una solución de cloruro de cloroformilsulfenilo (0.64 g, 4.9 mmol) en THF seco (7.5 mL) a -5°C. La solución luego se agitó a reflujo durante 2 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC para producir 90 mg (0.32 mmol, 7%) del compuesto E.15.

LC-MS: masa calculada para C₁₁H₁₂ClN₄OS [M+H]⁺ 283.0 encontrado 283.0; t_R = 2.43 min.

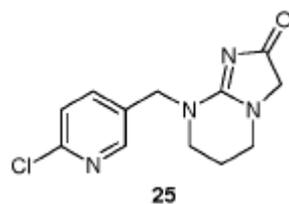
Ejemplo de Síntesis S.5:



Una solución de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina (200 mg, 0.89 mmol, preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234) y propiolato de etilo (175 mg, 1.78 mmol) en m-xileno (3 mL) se agitó a 80°C durante 3.5 h. El solvente luego se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (SiO₂, gradiente de MeOH/CH₂Cl₂) para producir 15 mg (0.05 mmol, 6%) del compuesto E.22.

LC-MS: masa calculada para C₁₃H₁₄ClN₄O [M+H]⁺ 277.1 encontrado 277.1; t_R = 1.61 min.

Ejemplo de Síntesis S.6:



Una solución de 1-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina (250 mg, 1.11 mmol) y bromoacetato de etilo (185 mg, 1.12 mmol) en piridina (5 mL) se agitó a 80°C durante 5 h. Se agregó un segundo equivalente de bromoacetato de etilo y se continuó la agitación a 80°C durante 4 h adicionales. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC para producir 20 mg (0.05 mmol, 5%) del compuesto E.25 como la sal de TFA.

LC-MS: masa calculada para C₁₂H₁₄ClN₄O [M+H]⁺ 265.1 encontrado 265.0; t_R = 1.29 min.

C. Ejemplos de compuestos

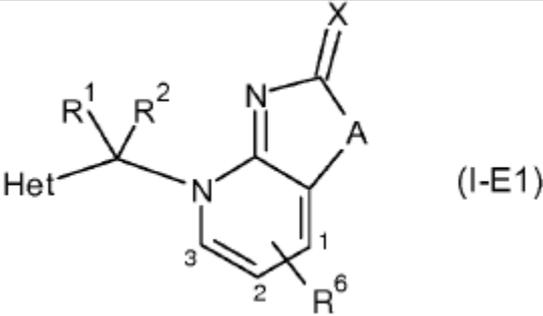
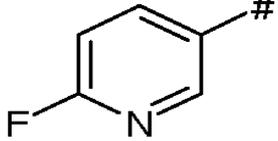
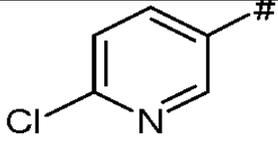
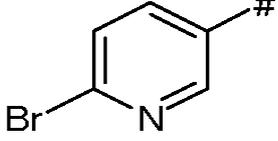
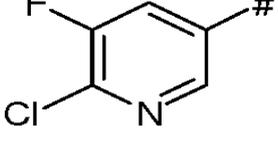
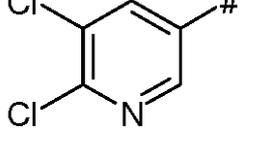
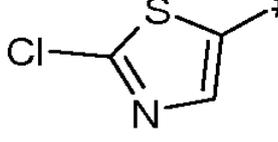
Los Ejemplos de compuestos de la presente invención se muestran en los ejemplos de síntesis anteriormente.

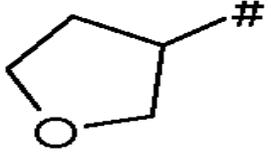
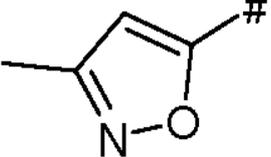
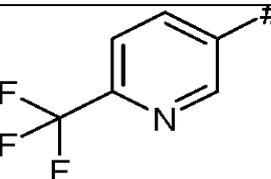
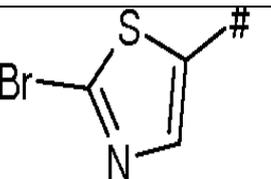
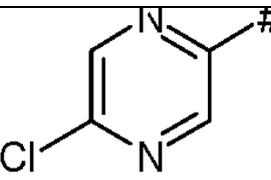
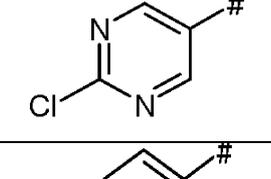
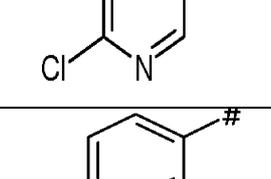
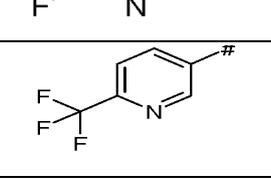
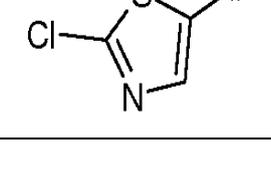
Ejemplos de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención se dan en la tabla E.1 adelante. Los Ejemplos de compuestos se pueden caracterizar por ejemplo mediante cromatografía líquida de alto desempeño/espectrometría de masa acopladas (HPLC/MS).

- 5 Columna HPLC analítica: columna RP-18 Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania). Elución: acetonitrilo + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA)/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA) en una relación desde 5:95 hasta 95:5 en 5 minutos a 40°C. *) Columna UPLC analítica: Phenomenex Kinetex 1.7 mm XB-C₁₈ 100A; 50 x 2.1 mm; fase móvil: A: agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA); B: acetonitrilo + 0.1% de TFA; gradiente: 5-100% B en 1.50 minutos; 100% B 0.20 min; flujo: 0.8-1.0 mL/min en 1.50 minutos at 60°C.

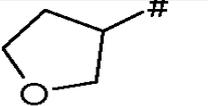
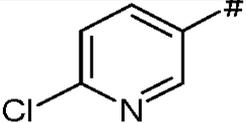
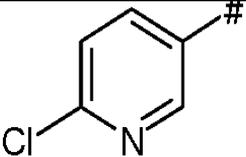
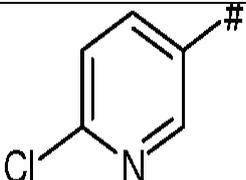
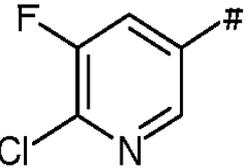
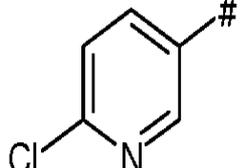
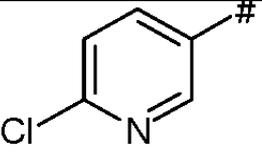
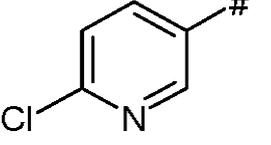
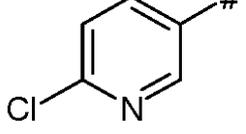
Método MS: ESI positivo.

- 10 Tabla E.1 Ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula I-E1:

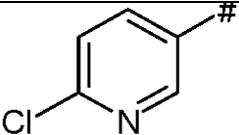
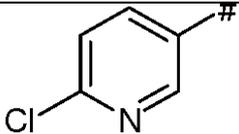
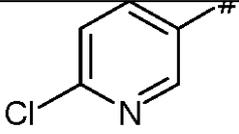
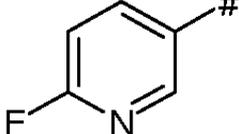
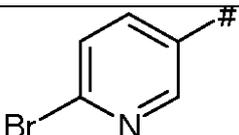
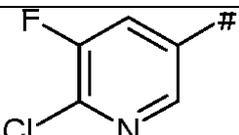
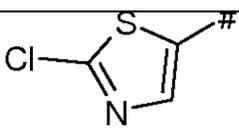
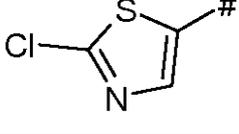
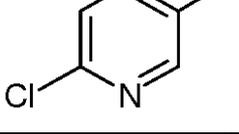
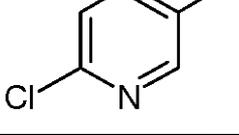
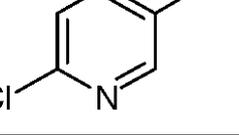
							
No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	A	X	R ⁶	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E1.1		H	H	O	O	H	r.t. = 1.59 min m/z = 245.4
E1.2		H	H	O	O	H	r.t. = 1.83 min m/z = 262.0
E1.3		H	H	O	O	H	r.t. = 1.96 min m/z = 307.9
E1.4		H	H	O	O	H	r.t. = 2.07 min m/z = 279.4
E1.5		H	H	O	O	H	r.t. = 2.25 min m/z = 296.9
E1.6		H	H	O	O	H	r.t. = 1.93 min m/z = 267.9

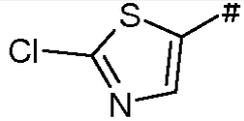
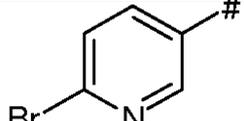
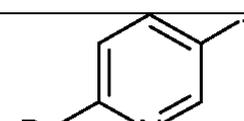
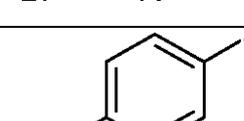
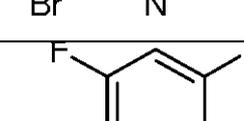
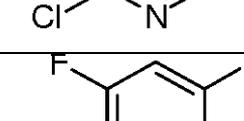
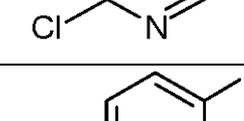
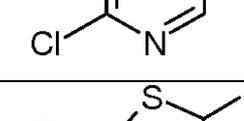
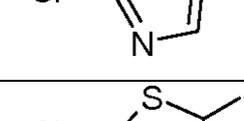
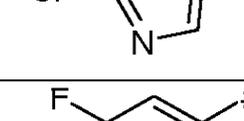
No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	A	X	R ^{b)}	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E1.7		H	H	O	O	H	r.t. = 1.35 min m/z = 221.0
E1.8		H	H	O	O	H	r.t. = 1.41 min m/z = 232.0
E1.9		H	H	O	O	H	r.t. = 2.14 min m/z = 296.1
E1.10		H	H	O	O	H	r.t. = 1.84 min m/z = 313.8
E1.11		H	H	O	O	H	r.t. = 1.64 min m/z = 263.0
E1.12		H	H	O	O	H	r.t. = 1.47 min m/z = 262.9
E1.13		H	H	S	O	H	r.t. = 2.00 min m/z = 278.0
E1.14		H	H	S	O	H	r.t. = 1.77 min m/z = 262.0
E1.15		H	H	S	O	H	r.t. = 2.23 min m/z = 312.0
E1.16		H	H	S	O	H	r.t. = 2.05 min m/z = 206.0

ES 2 626 420 T3

No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	A	X	R ^b	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E1.17		H	H	S	O	H	r.t. = 1.54 min m/z = 237.1
E1.18		H	H	O	S	H	r.t. = 2.02 min m/z = 278.0
E1.19		H	H	NH	O	H	r.t. = 1.27 min m/z = 261.0
E1.20		H	H	O	O	2-F	r.t. = 1.90 min m/z = 279.9
E1.21		H	H	S	O	H	r.t. = 2.43 min m/z = 296.0
E1.22		H	H	O	O	2-Cl	r.t. = 2.17 min m/z = 297.0
E1.23		H	H	O	O	2-Br	r.t. = 2.25 min m/z = 341.8
E1.24		H	H	O	S	H	r.t. = 2.12 min m/z = 284.0
E1.25		H	H	O	O	2,3-di-Cl	r.t. = 2.56 min m/z = 331.0
E1.26		H	H	O	O	2,3-di-Br	r.t. = 2.71 min m/z = 420.8

ES 2 626 420 T3

No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	A	X	R ^b	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E1.27		H	H	O	O	2-CH ₃	r.t. = 1.98 min m/z = 276.0
E1.28		H	H	O	S	2-CH ₃	r.t. = 2.22 min m/z = 292.0
E1.29		H	H	O	S	2-F	r.t. = 2.18 min m/z = 295.9
E1.30		H	H	O	S	H	r.t. = 1.72 min m/z = 262.0
E1.31		H	H	O	S	H	r.t. = 2.09 min m/z = 321.9
E1.32		H	H	O	S	H	r.t. = 2.27 min m/z = 296.0
E1.33		H	H	O	O	2-CH ₃	r.t. = 1.12 min ⁾ m/z = 282.0
E1.34		H	H	O	O	2-F	r.t. = 0.78 min ⁾ m/z = 285.9
E1.35		H	H	S	S	H	r.t. = 0.81 min ⁾ m/z = 293.9
E1.36		H	H	S	S	2-CH ₃	r.t. = 0.87 min ⁾ m/z = 308.0
E1.37		H	H	S	S	2-Br	r.t. = 0.96 min ⁾ m/z = 373.8

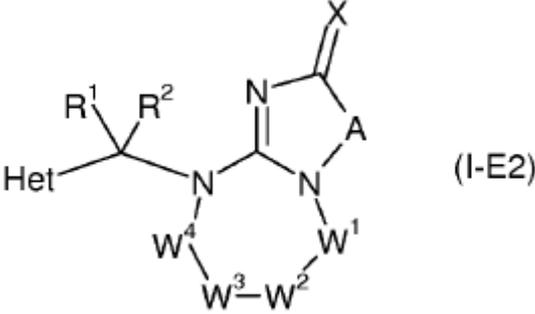
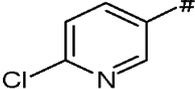
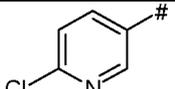
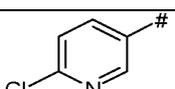
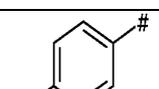
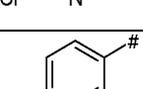
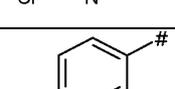
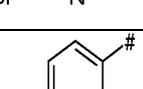
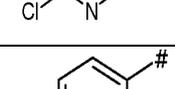
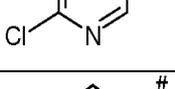
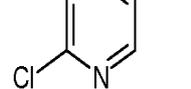
No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	A	X	R ^{b)}	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E1.38		H	H	O	S	2- CH ₃	r.t. = 0.84 min ^{c)} m/z = 297.9
E1.39		H	H	O	S	2- CH ₃	r.t. = 0.84 min ^{c)} m/z = 337.8
E1.40		H	H	O	O	2- CH ₃	r.t. = 0.80 min ^{c)} m/z = 321.9
E1.41		H	H	O	S	2-F	r.t. = 0.83 min ^{c)} m/z = 339.9
E1.42		H	H	S	S	H	r.t. = 0.88 min ^{c)} m/z = 312.0
E1.43		H	H	O	S	1- CH ₃	r.t. = 0.81 min ^{c)} m/z = 292.2
E1.44		H	H	O	O	1- CH ₃	r.t. = 0.76 min ^{c)} m/z = 276.2
E1.45		H	H	S	S	2- CH ₃	r.t. = 0.89 min ^{c)} m/z = 313.9
E1.46		H	H	S	S	H	r.t. = 0.83 min ^{c)} m/z = 299.9
E1.47		H	H	S	S	2- CH ₃	r.t. = 0.93 min ^{c)} m/z = 326.0

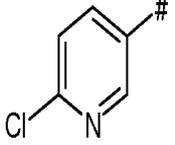
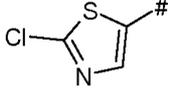
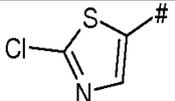
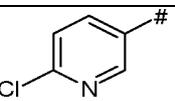
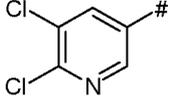
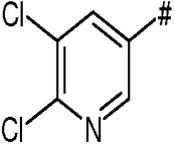
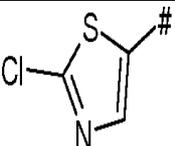
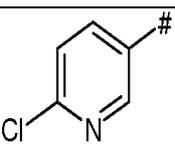
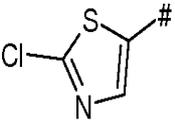
^{a)} # denota el punto de unión al resto de la molécula;

^{b)} r.t. = Tiempo de retención HPLC; m/z de los picos [M+H]⁺, [M+Na]⁺ o [M+K]⁺.

^{c)} columna UPLC analítica (véase anteriormente)

Tabla E.2 Ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula I-E2:

							
No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	W ⁴ -W ³ -W ² -W ¹	A	X	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E2.1		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	S	O	r.t. = 2.43 min m/z = 283.0
E2.2		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	S	O	r.t. = 2.20 min m/z = 269.0
E2.3		H	H	-CH=CH-	S	O	r.t. = 2.52 min m/z = 304.9
E2.4		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	- CH=CH -	O	r.t. = 1.61 min m/z = 277.1
E2.5		H	H	-CH ₂ -CH ₂	- CH=CH -	O	r.t. = 1.44 min m/z = 263.1
E2.6		H	H	-CH=CH-	- CH=CH -	O	r.t. = 1.50 min m/z = 261.0
E2.7		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	O	r.t. = 1.29 min m/z = 265.0
E2.8		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	r.t. = 1.71 min m/z = 253.0
E2.9		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	O	r.t. = 0.704 min ¹⁾ m/z = 267.0
E2.10		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	O	r.t. = 0.723 min ¹⁾ m/z = 272.9

No.	Het ^{a)}	R ¹	R ²	W ⁴ -W ³ -W ² -W ¹	A	X	Datos fisicoquímicos ^{b)}
E2.11		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	S	r.t. = 2.102 min m/z = 283.1
E2.12		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	O	O	r.t. = 1.837 min m/z = 259.0
E2.13		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	S	r.t. = 0.723 min ⁾ m/z = 272.9
E2.14		H	H	-CH ₂ -O-CH ₂ -	S	O	r.t. = 0.852 min ⁾ m/z = 285.2
E2.15		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	S	r.t. = 0.922 min ⁾ m/z = 317.2
E2.16		H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	O	O	r.t. = 0.848 min ⁾ m/z = 301.2
E2.17		H	H	-CH ₂ -O-CH ₂ -	S	O	r.t. = 0.905 min ⁾ m/z = 291.2
E2.18		H	H	-CH=CH-N=	S	O	r.t. = 0.767 min ⁾ m/z = 279.2
E2.19		H	H	-CH=CH-N=	S	O	r.t. = 0.794 min ⁾ m/z = 285.2

^{a)} # denota el punto de unión al resto de la molécula;

^{b)} r.t. = Tiempo de retención HPLC; m/z de los picos [M+H]⁺, [M+Na]⁺ o [M+K]⁺.

⁾ columna UPLC analítica (véase anteriormente)

Los compuestos pueden, en general, ser caracterizados por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas acoplada (HPLC/MS), por ¹H-RMN y/o por sus puntos de fusión.

B. Ejemplos biológicos

- 5 La actividad biológica de los compuestos de fórmula I de la presente invención se puede o podría demostrar y evaluar en ensayos biológicos como se describe en lo siguiente.

Condiciones generales

Si no se especifica lo contrario, la mayoría de las soluciones de prueba se preparan como sigue:

El compuesto activo se disuelve a la concentración deseada en una mezcla de 1:1 (vol:vol) de agua destilada: acetona. Las soluciones de prueba se prepararon en el día de uso (y, si no se especifica de otra forma, en general, a concentraciones en peso/vol).

5 B.1 Áfido del melocotón verde (*Myzus persicae*)

Los compuestos activos se formulan en ciclohexanona como una solución de 10.000 ppm suministrada en tubos. Los tubos se insertan en un pulverizador electrostático automatizado equipado con una boquilla de atomización y sirvieron como soluciones madre para las cuales se realizaron diluciones más bajas en 50% de acetona: 50% de agua (v/v). Un surfactante no iónico (Kineti®) se incluyó en la solución a un volumen de 0.01% (v/v).

10 Las plantas de pimiento en la primera etapa de hoja verdadera se infestaron antes del tratamiento al colocar hojas muy infestadas de la colonia principal en la parte superior de las plantas de tratamiento. A los áfidos se les permitió transferir toda la noche para lograr una infestación de 30 a 50 áfidos por planta y se retiraron las hojas anfitrionas. Las plantas infestadas se pulverizaron a continuación por una planta pulverizadora electrostática automatizada equipada con una boquilla de pulverización de atomización. Las plantas se secaron en la campana de humos del pulverizador, se retiraron, y luego se mantuvieron en un cuarto de crecimiento bajo iluminación fluorescente en un fotoperiodo de 24 horas a aproximadamente 25°C y aproximadamente 20-40% de humedad relativa. La mortalidad de áfidos sobre las plantas tratadas, con relación a la mortalidad en las plantas de control no tratadas, se determinó después de 5 días.

20 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.5, E1.6, E1.8, E1.12, E1.14, E1.18, E1.20, E1.21, E1.24, E1.28, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.36, E1.40, E1.41, E2.3, E2.9, E2.10, E2.11, E2.12, E2.13, E2.15 y E2.16 a 300 ppm mostraron mortalidad por lo menos el 75% en comparación con los controles no tratados.

B.2 Áfido del algodón (*Aphis gossypii*)

Los compuestos activos se formulan en acetona: agua 50:50 (vol:vol) y 100 ppm de surfactante Kinetica™.

25 Las plantas de algodón en el estadio de cotiledones (una planta por maceta) se infestaron al colocar una hoja muy infestada de la colonia principal en la parte superior de cada cotiledón. A los áfidos se les permitió transferirse a la planta anfitriona durante la noche, y se retiró la hoja utilizada para transferir los áfidos. Los cotiledones se sumergieron en la solución de prueba y se dejaron secar. Después de 5 días, se realizaron los conteos de mortalidad.

30 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.6, E1.8, E1.12, E1.18, E1.21, E1.24, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.42, E2.9, E2.10, E2.11, E2.13 y E2.16 a 300 ppm mostraron mortalidad por lo menos del 75% en comparación con los controles no tratados.

B.3 Áfido de piña (*Aphis craccivora*)

35 El compuesto activo se disuelve a la concentración deseada en una mezcla 1:1 (vol/vol) de agua destilada: acetona. La solución de prueba se preparó en el día de uso. Las plantas de pila en macetas colonizadas con aproximadamente 100 a 150 áfidos de varias etapas se pulverizaron después de que se ha registrado la población de la plaga. Se evaluó la reducción de la población después de 24, 72, y 120 horas.

40 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.6, E1.7, E1.8, E1.9, E1.10, E1.11, E1.13, E1.14, E1.16, E1.18, E1.20, E1.21, E1.22, E1.23, E1.24, E1.25, E1.26, E1.27, E1.28, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.38, E1.39, E1.41, E1.42, E1.44, E1.45, E1.46, E2.8, E2.9, E2.10, E2.11, E2.12, E2.13, E2.15 y E2.16 a 500 ppm mostraron mortalidad de por lo menos el 75% en comparación con los controles no tratados.

B.4 Áfido de arveja (*Megoura viciae*)

Para evaluar el control de áfidos de arveja (*Megoura viciae*) a través del contacto o medios sistémicos la unidad de prueba consistía de placas de 24 pozos para microtitulación que contienen los discos de grandes hojas de frijol.

45 Los compuestos se formularon utilizando una solución que contiene 75% de agua v/v y 25% v/v de DMSO. Se pulverizaron diferentes concentraciones de compuestos formulados en los discos de hoja a 2.5 µl, utilizando un micro atomizador hecho a la medida, en dos repeticiones.

50 Después de aplicación, los discos de hoja se secaron al aire y 5-8 áfidos adultos se colocaron sobre los discos de hojas dentro de los pozos de la placa de microtitulación. Se les permitió a los áfidos succionar los discos con hojas tratadas y se incubaron a aproximadamente 23 ± 1°C y alrededor de 50 ± 5% de humedad relativa durante 5 días. Luego, se evaluó visualmente la mortalidad y fecundidad de los áfidos.

En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.5, E1.6, E1.8, E1.9, E1.10, E1.11, E1.12, E1.13, E1.14, E1.15, E1.16, E1.18, E1.19, E1.21, E1.22, E1.23, E1.24, E1.27, E1.28, E1.30, E1.31, E1.32, E1.33, E1.35, E1.36,

E1.37, E1.38, E1.40, E1.41, E1.42, E1.43, E1.44, E1.46, E1.47, E2.3, E2.7, E2.8, E2.9, E2.10, E2.11, E2.13, E2.15, E2.16, E2.18 a 800 ppm mostraron una mortalidad de por lo menos el 75% en comparación con los controles no tratados.

B.5 mosca blanca (*Bemisia argentifolii*)

5 Los compuestos activos se formularon en ciclohexanona como una solución de 10.000 ppm suministrada en tubos. Los tubos se insertaron en un pulverizador electrostático automatizado equipado con una boquilla de atomización y sirvieron como soluciones madre para las cuales se realizaron diluciones más bajas en 50% de acetona: 50% de agua (v/v). Un surfactante no iónico (Kinetic®) se incluyó en la solución a un volumen de 0.01% (v/v).

10 Las plantas de algodón en la etapa de cotiledón (una planta por maceta) se pulverizaron mediante un pulverizador de planta electrostático automatizado equipado con una boquilla de pulverización de atomización. Las plantas se secaron en la campana de humos de pulverizador y luego se retiraron del pulverizador. Cada maceta se colocó en un vaso de plástico y se introdujeron aproximadamente 10 a 12 adultos de mosca blanca (aproximadamente 3-5 días de edad). Los insectos se recolectaron a través de un aspirador y un tubo de Tygon® no tóxico conectado a una punta de pipeta de barrera. La punta, que contiene los insectos recolectados, luego se insertó suavemente en el suelo que contiene la planta tratada, permitiendo que los insectos se arrastren fuera de la punta para alcanzar el follaje y alimentarse. Los vasos se cubrieron con una tapa de malla reutilizable. Las plantas de prueba se mantuvieron en una cámara de crecimiento a aproximadamente 25°C y aproximadamente 20-40% de humedad relativa durante 3 días, evitando la exposición directa a la luz fluorescente (fotoperiodo de 24 horas) para prevenir la captura de calor dentro del vaso. Se evaluó la mortalidad 3 días después del tratamiento, en comparación con las plantas de control no tratadas.

15 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.7, E1.12, E1.14, E1.16, E1.18, E1.20, E1.24, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.41, E1.42, E2.9, E2.10, E2.11, E2.12, E2.13 y E2.15 a 500 ppm mostraron por lo menos 75% de mortalidad en comparación con los controles no tratados.

B.6 Picudo del algodón (*Antonomus grandis*)

25 Para evaluar el control del picudo del algodón (*Antonomus grandis*) la unidad de prueba consistía de placas de 24 pozos de microtitulación que contenían una dieta de insectos y de 20 a 30 huevos de *A. grandis*.

Los compuestos se formularon utilizando una solución que contenía 75% de agua v/v y 25% v/v de DMSO. Se pulverizaron diferentes concentraciones de compuestos formulados en la dieta del insecto a 20 µl, utilizando un microatomizador hecho a la medida, en dos repeticiones.

30 Después de la aplicación, las placas de microtitulación se incubaron a aproximadamente 23 ±1°C y alrededor de 50 ± 5% de humedad relativa durante 5 días. Luego, se evaluó visualmente la mortalidad del huevo y la larva.

35 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.4, E1.5, E1.6, E1.10, E1.12, E1.13, E1.14, E1.16, E1.18, E1.21, E1.24, E1.25, E1.27, E1.30, E1.31, E1.32, E1.33, E1.35, E1.36, E1.37, E1.42, E1.43, E1.45, E1.46, E2.9, E2.10, E2.11, E2.13, E2.15 y E2.16 a 2.500 ppm mostraron mortalidad sobre el 75% en comparación con los controles no tratados.

B.7 Áfido de orquídea (*dichromotrips corbetti*)

40 Se obtuvieron *Dichromotrips corbetti* adultos utilizados para el bioensayo de una colonia mantenida continuamente bajo condiciones de laboratorio. Para propósitos de prueba, el compuesto de prueba se diluyó a una concentración de 300 ppm (compuesto en peso: vol diluyente) en una mezcla 1:1 de acetona: agua (vol:vol), más 0.01% vol/vol de surfactante Kinetic®.

45 La potencia de los áfidos de cada compuesto se evaluó mediante el uso de una técnica de inmersión floral. Las placas de Petri de plástico se utilizaron como campos de prueba. Todos los pétalos de las flores de orquídeas intactas individuales se sumergieron en solución de tratamiento y se dejaron secar. Las flores tratadas se colocaron en placas de Petri individuales junto con 10-15 áfidos adultos. Las placas petri luego se cubrieron con tapas. Todos los campos de prueba se llevaron a cabo bajo luz continua y a una temperatura de aproximadamente 28°C durante la prueba. Después de 4 días, el número de áfidos vivos se contaron en cada flor, y a lo largo de las paredes internas de cada placa de Petri. El nivel de mortalidad de los áfidos se extrapolaron a partir del número de pretratamiento de áfidos.

50 En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.6, E1.7, E1.8, E1.10, E1.11, E1.14, E1.16, E1.18, E1.20, E1.21, E1.24, E1.28, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.36, E1.38, E1.42, E1.43, E1.46, E2.8, E2.9, E2.10, E2.11, E2.12 y E2.13 a 500 ppm mostraron por lo menos un 75% de mortalidad en comparación con los controles no tratados.

B.8 Chicharrita verde del arroz (*Nephotettix virescens*)

5 Las plántulas de arroz se limpiaron y se lavaron 24 horas antes de pulverización. Los compuestos activos se formularon en acetona: agua 50:50 (vol:vol), y se agregó 0.1% vol/vol de surfactante (EL 620). Las plántulas de arroz en maceta se pulverizaron con 5 ml de solución de prueba, se secaron al aire, se colocaron en jaulas y se inocularon con 10 adultos. Las plantas de arroz tratadas se mantuvieron aproximadamente a 28-29°C y una humedad relativa de aproximadamente el 50-60%. El porcentaje de mortalidad se registró después de 72 horas.

En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.4, E1.5, E1.6, E1.8, E1.13, E1.16, E1.18, E1.21, E1.24, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.42, E1.43, E1.46, E2.9, E2.10, E2.11 y E2.13 a 500 ppm mostraron mortalidad de por lo menos 75% en comparación con los controles no tratados.

B.9 Fulgoromorfo de la planta de arroz marrón (*Nilaparvata lugens*)

10 Las plántulas de arroz se limpiaron y se lavaron 24 horas antes de la pulverización. Los compuestos activos se formularon en acetona: agua 50:50 (vol:vol) y se agregó 0.1% vol/vol de surfactante (EL 620). Las plántulas de arroz en maceta se pulverizaron con 5 ml de solución de prueba, se secaron al aire, se colocaron en jaulas y se inocularon con 10 adultos. Las plantas de arroz tratadas se mantuvieron a aproximadamente 28-29°C y una humedad relativa de aproximadamente el 50-60%. El porcentaje de mortalidad se registró después de 72 horas.

15 En esta prueba, los compuestos E1.2, E1.3, E1.4, E1.5, E1.19, E1.24, E1.28, E1.30, E1.31, E1.32, E1.35, E1.42, E1.43, E2.9, E2.11 y E2.13 a 500 ppm mostraron mortalidad de por lo menos 75% en comparación con los controles no tratados.

B.10 Mosca de la fruta del mediterráneo (*Ceratitis capitata*)

20 Para evaluar el control de la mosca de la fruta del mediterráneo (*Ceratitis capitata*) la unidad de pruebas consistió de placas de microtitulación que contenían una dieta de insectos y de 50-80 huevos de *C. capitata*.

Los compuestos se formularon utilizando una solución que contenía 75% de agua v/v y 25% v/v de DMSO. Se pulverizaron diferentes concentraciones de compuestos formulados en la dieta del insecto a 5 µl, utilizando un microatomizador diseñado a la medida, en dos repeticiones.

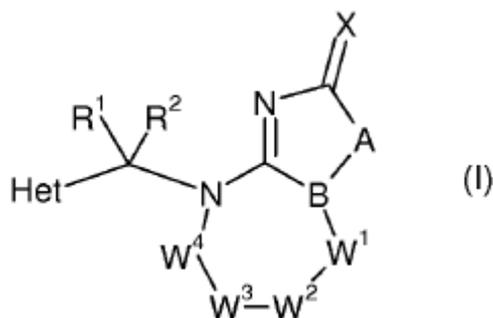
25 Después de la aplicación, las placas de microtitulación se incubaron a aproximadamente 28 ± 1°C y aproximadamente 80 ± 5% de humedad relativa durante 5 días. Luego, se evaluó visualmente la mortalidad del huevo y la larva.

En esta prueba, los compuestos E1.1, E1.2, E1.3, E1.6, E1.10, E1.16, E1.18, E1.23, E1.24, E1.30, E1.31, E1.42, E2.9, E2.10, E2.11 y E2.15 en 800 ppm mostraron mortalidad sobre el 75% en comparación con los controles no tratados.

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos hetero-bicíclicos N-sustituídos de la fórmula (I)



en la que

5 X es O o S;

A se selecciona del grupo que consiste de O, S, NR³, CR⁴R⁵, A^{1a}-A^{1b} y A^{2a}=A^{2b}, en la que

A^{1a}, A^{1b} se seleccionan cada uno de O, S, NR³ o CR⁴R⁵, con la condición de que

A^{1a} y A^{1b} no representen O y/o S al mismo tiempo, y

A^{2a}, A^{2b} sean independientemente uno del otro N o CR⁶;

10 B es N o CR⁷;

W¹, W², W³ y W⁴ representan un grupo de cadena conectado a N y B, y formando de esta manera un heterociclo de 5, 6, o 7 miembros saturado o insaturado, en la que

W¹, W², W³ y W⁴ cada uno representa individualmente CR⁶, CR⁴R⁵, N, NR³, O, S(O)_n o C=Y, en la que

Y se selecciona de C(R⁶)₂, O, S o NR³, y

15 en la que

W² y W³ pueden representar adicionalmente cada uno de forma individual, o juntos, un enlace sencillo o doble; y con la condición de que

(i) no más de dos de W¹, W², W³ y W⁴ representen O, NR³, S(O)_n o C=Y al mismo tiempo, y/o

20 (ii) si dos de W¹, W², W³ y W⁴ representan O o S(O)_n, entonces por lo menos un átomo de carbono está presente entre ellos;

Het es un heterociclo saturado, insaturado o aromático unido a C de 5 o 6 miembros, que tiene por lo menos un grupo heteroátomo, seleccionado de O, S y N-R³, como miembro del anillo y opcionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno adicionales como miembros del anillo, en el que

el heterociclo es no sustituido o lleva en sus átomos de carbono 1 o 2 radicales R⁸, en el que

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquenoiloxi C₂-C₆, alquinoiloxi C₂-C₆, alquiltio C₁-C₄, CN, NO₂, S(O)_mR^c, C(O)R^c, C(O)OR^a, C(O)_nR^aR^b y C(S)NR^aR^b, en la que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alquenoiloxi y alquinoiloxi mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d;

30 R¹, R² se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, CN, NO₂, C(O)R^c, C(O)OR^a, C(O)_nR^aR^b, C(S)NR^aR^b y S(O)_mR^c, en el que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi y alquiltio mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d; o

35 R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono, al cual se unen, un carbociclo saturado de 3 a 6 miembros, en el que cada uno de los átomos de carbono de dicho carbociclo son no sustituidos o pueden llevar cualquier combinación de 1 o 2 radicales R^d.

5 R^3 se selecciona, y si más de uno de R^3 está presente, independientemente del otro, del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $C(O)R^c$, $C(S)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$, $C(S)NR^aR^b$ y $S(O)_mR^c$ y $S(O)_mNR^aR^b$, y en la que los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno y alquino anteriormente mencionados son no sustituidos o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ,

R^4 , R^5 independientemente se seleccionan uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 , en la que

los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno y alquino anteriormente mencionados son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

10 R^6 se selecciona, y si más de uno de R^6 está presente, independientemente del otro, del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 , en el que los átomos de carbono de los radicales mencionados anteriormente son no sustituidos, parcial o completamente halogenados o pueden llevar cualquier combinación de 1, 2 o 3 radicales R^d ;

R^7 tienen uno de los significados dados para R^6 ,

15 o

R^7 representa un enlace en el átomo vecino W^1 de tal manera que B y W^1 se conectan por un enlace doble, con la condición de que,

en este caso W^1 no represente CR^4R^5 , NR^3 , O, $S(O)_n$ o $C=Y$;

20 R^a , R^b se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 y alquino C_3-C_6 ;

R^c se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 y alquino C_2-C_6 ;

25 R^d se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquinoxilo C_2-C_6 , alquinoxilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , en el que todos los átomos de carbono de los 10 radicales mencionados anteriormente son no sustituidos o pueden ser parcial o completamente halogenados, NO_2 , CN, NR^eR^f , $C(O)R^c$, $C(S)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$, $C(S)NR^aR^b$ o $S(O)_mR^c$, $S(O)_mNR^aR^b$, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C_1-C_4 y heteroaril-alquilo C_1-C_4 ,

30 en la que los anillos de los últimos cuatro radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, que, independientemente uno del otro se seleccionan de halógeno, NO_2 , CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;

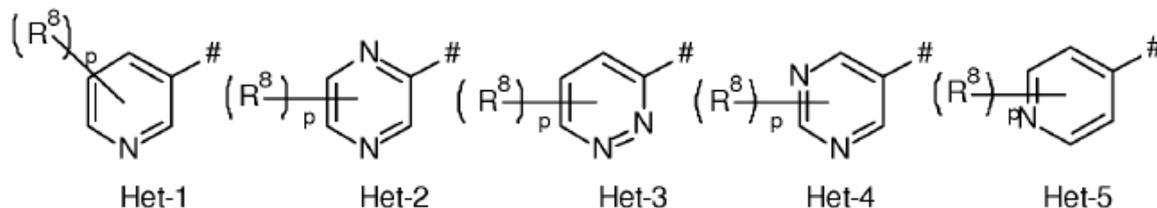
R^e , R^f se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , $C(O)R^c$, $C(O)OR^a$, $C(O)_nR^aR^b$ y $C(S)NR^aR^b$;

n, m son enteros seleccionados de 0, 1 o 2;

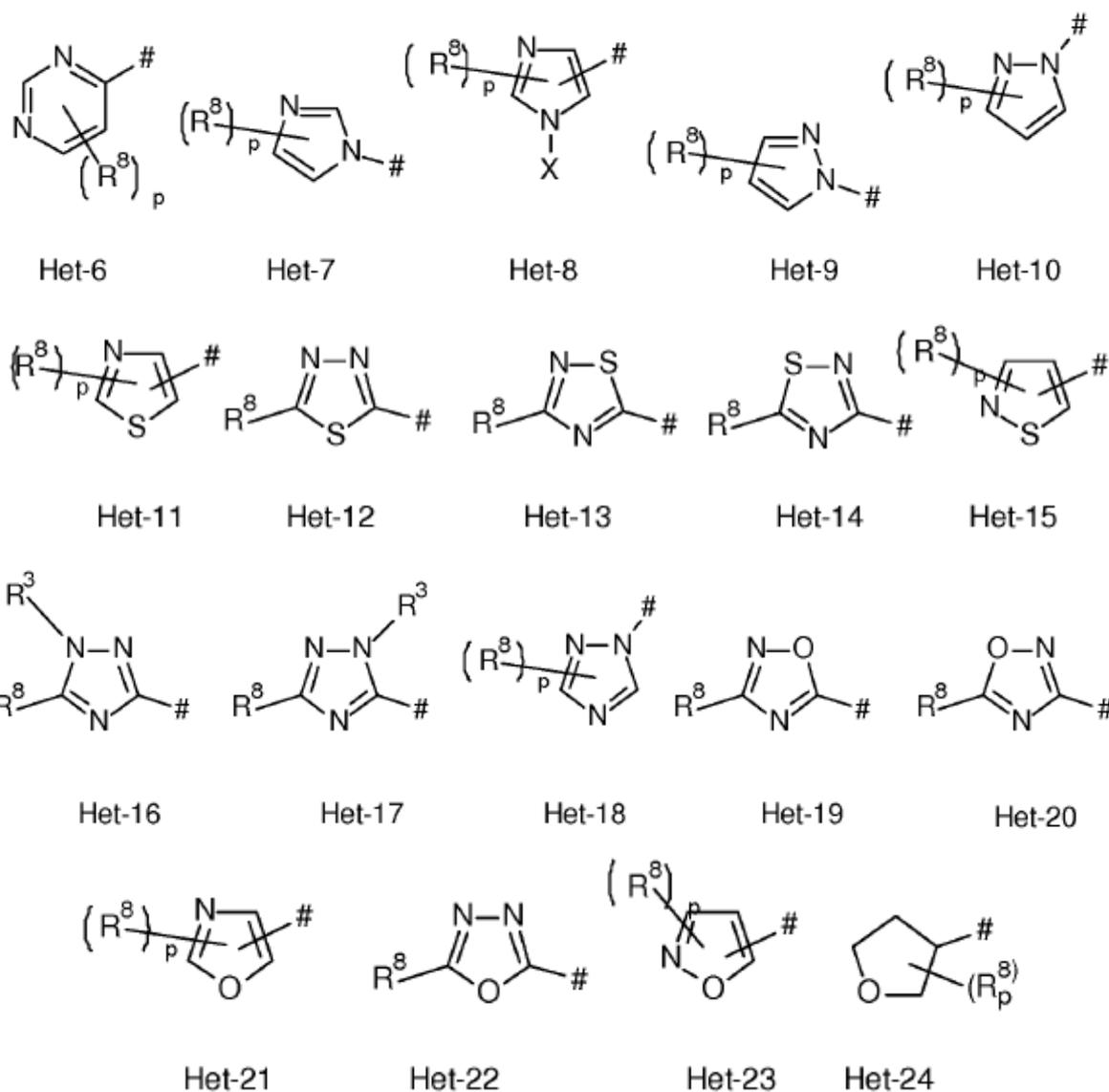
35 y/o sus enantiómeros o diastereómeros o sales veterinarias o agrícolamente aceptables, y

con la condición de que, el compuesto de la fórmula (I) no está representando 4-piridin-2-ilmetil-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona o 4-tiofen-2-ilmetil-4H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona.

2. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Het se selecciona del grupo que consiste de radicales de las fórmulas Het-1 a Het-24:



40



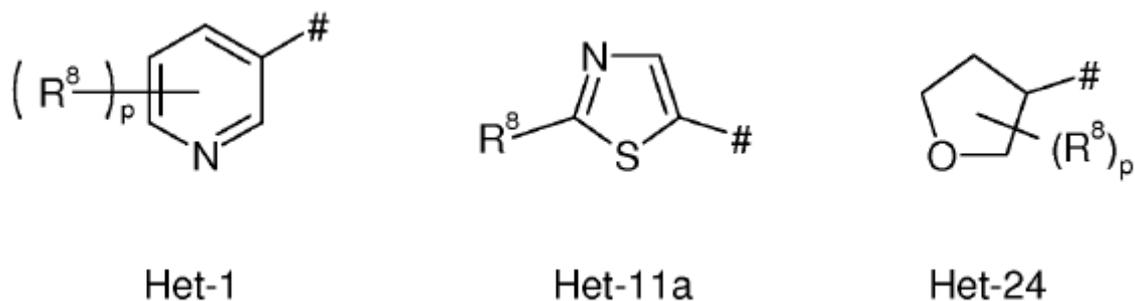
5 en la que # denota el enlace en la fórmula (I), y

p es 0, 1 o 2;

y

R⁸ tiene el significado como se define en la reivindicación 1.

10 3. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en la que Het se selecciona del grupo que consiste de radicales de las fórmulas Het-1, Het-11a y Het-24:

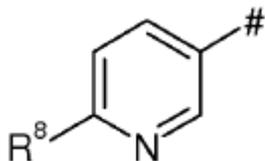


En la que # denota el enlace en la fórmula (I), y

R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 , en la que los átomos de carbono de los dos últimos radicales pueden ser parcial o completamente halogenados;

p es 0, 1 o 2.

- 5 4. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con reivindicaciones 1 o 3, en la que Het es Het-1a:

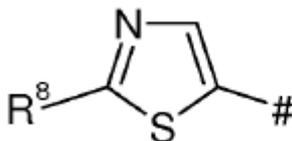


Het-1a

en la que # denota el enlace en la fórmula (I), y

R^8 es como se define en las reivindicaciones 1 o 3.

5. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con reivindicaciones 1 o 3, en la que Het es Het-11a:



Het-11a

10

en la que # denota el enlace en la fórmula (I), y

R^8 es como se define en las reivindicaciones 1 o 3.

6. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que

15 R^1 , R^2 , independientemente del otro, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_6 .

7. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que

A se selecciona de O, S o $CH=CH$.

8. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que

B es N o CR^7 , y en la que

20 R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

9. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en la que

B es CR^7 , y en la que

R^7 representa un enlace en el átomo vecino W^1 de tal manera que B y W^1 se conectan por un enlace doble, y en la que

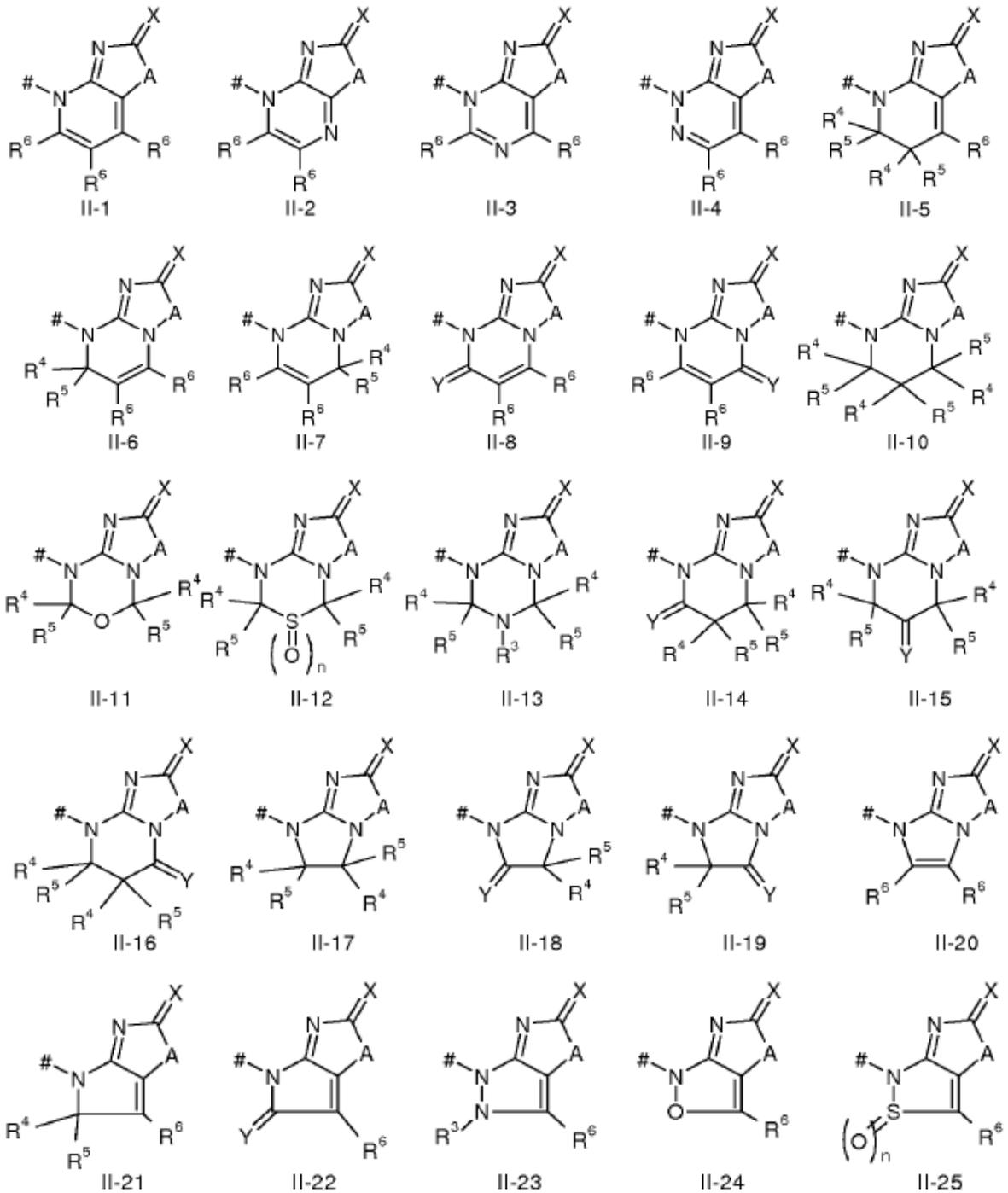
25 W^1 es N o CR^6 , y en la que

R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

10. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que

W^1 , W^2 , W^3 y W^4 forman junto con N y B se ligan a, un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, en el que

30 el grupo $B-W^1-W^2-W^3-W^4-N$ junto con el anillo anular forma un biciclo seleccionado del grupo de radicales de las fórmulas II-1 a II-25:



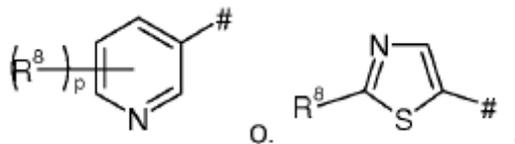
5

en la que # denota la unión al resto de la molécula,

R⁴, R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

11. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, en la que

10 Het es



en la que

R^8 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 , y

p es 0, 1 o 2;

A es O, S o $CH=CH$;

5 X es O o S;

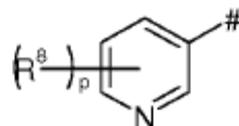
y

R^1 , R^2 independientemente se seleccionan uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo y trifluorometilo, o

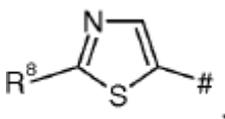
R^1 y R^2 forman junto con el átomo de carbono al que se unen, un anillo ciclopropano.

10 12. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, en la que

Het es



o



15 en el que

R^8 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y haloalquilo C_1-C_4 , y

p es 1 o 2;

A es O o S;

X es O o S;

20 y

R^1 , R^2 ambos son hidrógeno.

13. Una composición agrícola o veterinaria para uso en un método para combatir plagas de animales que comprende por lo menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y por lo menos un portador líquido y/o sólido inerte aceptable y opcionalmente, si se desea, por lo menos un surfactante.

25 14. Un método no terapéutico para combatir o controlar plagas invertebradas del grupo de insectos, arácnidos o nemátodos, cuyo método comprende poner en contacto dicha plaga o su suministro de alimento, hábitat o criaderos con una cantidad pesticidamente efectiva de por lo menos un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

30 15. Un método para proteger plantas en crecimiento del ataque o infestación por plagas invertebradas del grupo de insectos, arácnidos o nemátodos, cuyo método comprende poner en contacto una planta, o suelo o agua en el que la planta se hace crecer, con una cantidad pesticidamente efectiva de por lo menos un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

35 16. Un método para la protección de material de propagación de plantas, especialmente semillas, de insectos del suelo y de las raíces y brotes de plántulas de insectos del suelo y foliares que comprenden poner en contacto el material de propagación de la planta antes de siembra y/o después de pregerminación con por lo menos un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Compuestos de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de animales no humanos infestados o infectados por parásitos o en la prevención de animales que contraen infección o infestación por parásitos o en la protección de animales contra infestación o infección por

parásitos que comprende administrar o aplicar por vía oral, tópica o parental a los animales una cantidad parasíticamente efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.