

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 110**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

A01N 43/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2002 PCT/US2002/08572**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2002 WO02077004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2002 E 02733868 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 1370566**

54 Título: **Derivados sintéticos de 21-butenilo y espinosinas relacionadas**

30 Prioridad:

21.03.2001 US 277546 P

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, US**

72 Inventor/es:

**CROUSE, GARY, D.;
HAHN, DONALD, R.;
GRAUPNER, PAUL, R.;
GILBERT, JEFFREY, R.;
LEWER, PAUL;
BALCER, JESSE, L.;
ANZEVENO, PETER, B.;
DAEUBLE, JOHN, F.;
OLIVER, M., PAIGE y
SPARKS, THOMAS, C.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 634 110 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).

DESCRIPCION

Derivados sintéticos de 21-butenilo y espinosinas relacionadas

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos producidos mediante modificaciones químicas de los compuestos espinosinas producidos por NRRL 30141 o producidos por cepas mutadas que contienen genes O-metiltransferasa mutados. Los compuestos tienen actividad insecticida.

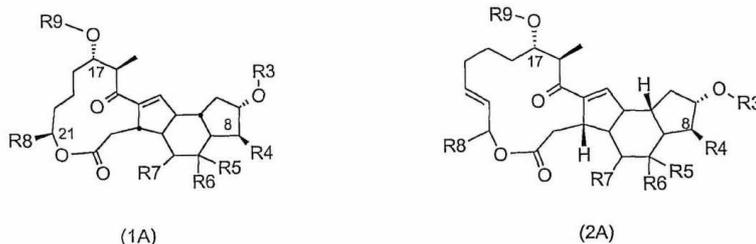
10 Antecedentes de la Invención

El producto de fermentación A83543 es una familia de compuestos, denominados como espinosinas. Son producidos por ciertas cepas de *Saccharopolyspora spinosa*. Estos materiales que se producen naturalmente son útiles para el control de arácnidos, nematodos e insectos, en particular especies *Lepidoptera* y *Diptera*, tal como se describe en la Patente de EE. UU. N° 5 362 634 y correspondiente solicitud de patente europea N° 375316 A1. Se ha hecho un gran número de modificaciones químicas de estos compuestos espinosinas, tal como se describe en la Patente de EE. UU. N° 6 001 981.

Más recientemente, se ha aislado una nueva familia de macrólidos relacionados (véase la tabla 1 a continuación) de *Saccharopolyspora sp.* LW107129 (NRRL 30141 y sus mutantes). Estos compuestos, que se usan como materiales de partida en la preparación de los compuestos de la presente invención, se describen en la Patente de EE. UU. N° 60/153 513, y la Patente de EE. UU. N° 60/277 601. Estos compuestos se caracterizan por la presencia de grupos funcionales reactivos que hacen posible modificaciones adicionales en localizaciones donde tales modificaciones no fueron factibles en espinosinas previamente descritas. El mismo tipo de modificaciones descritas en la Patente de EE. UU. N° 6 001 981 con respecto a las espinosinas conocidas previamente pueden llevarse a cabo sobre los materiales de partida identificados a continuación en la Tabla 1 para proporcionar los nuevos compuestos insecticidas de la presente invención.

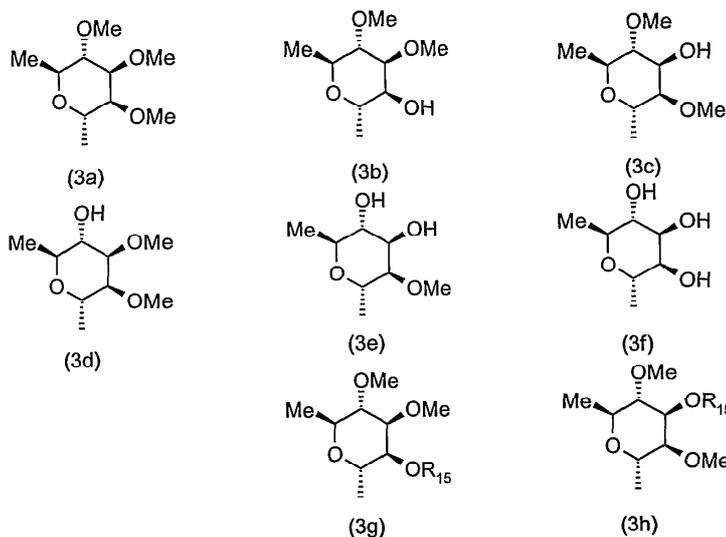
25 Sumario de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmulas (1A) y (2A)

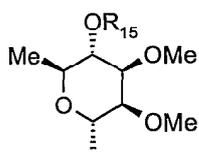


30 donde

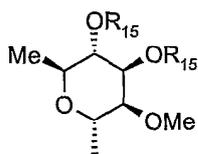
R³ es un grupo que tiene una de las siguientes fórmulas (3a) a (3v)



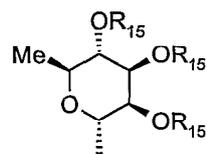
35



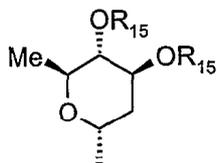
(3i)



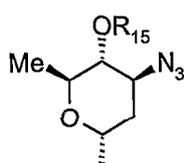
(3j)



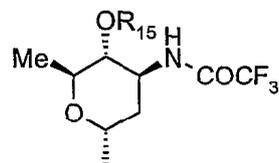
(3k)



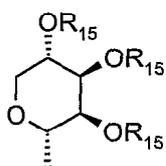
(3l)



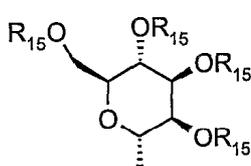
(3m)



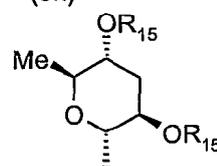
(3n)



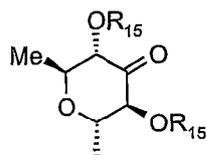
(3o)



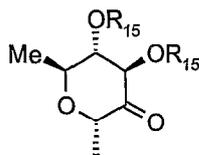
(3p)



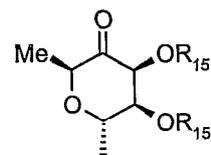
(3q)



(3r)

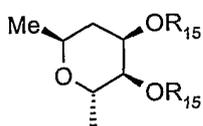


(3s)

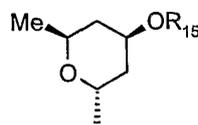


(3t)

5



(3u)



(3v)

R^4 es H, OH, OCH₃, OR¹⁵, o =O;

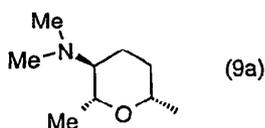
10 R^5 es H o CH₃;

R^6 y R^7 son H o se combinan para formar un doble enlace o se combinan para formar un grupo epóxido;

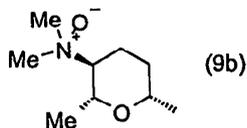
R^8 es trans-1-butenilo, 1,3-butadienilo, n-butilo, 3-hidroxi-1-butenilo, n-propilo, 1-propenilo, 1,2-epoxi-1-butilo, 3-oxo-1-butenilo,

CH₃CH(OCH₃)CH=CH-, CH₃CH(OR¹⁵)CH=CH-, CH₃CH=CHCH(CH₂CO₂Me)-, o CH₃CH=CHCH-(CH₂CON(Me)₂)-

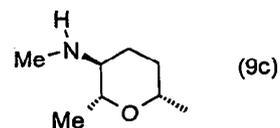
15 R^9 es H o un grupo que tiene una de las fórmulas siguientes (9a) a (9p):



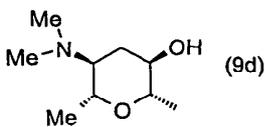
(9a)



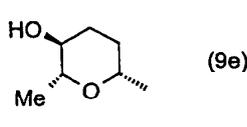
(9b)



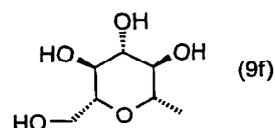
(9c)



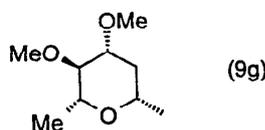
(9d)



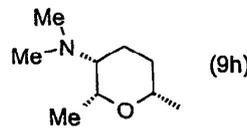
(9e)



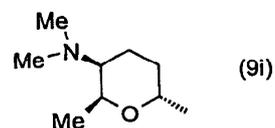
(9f)



(9g)

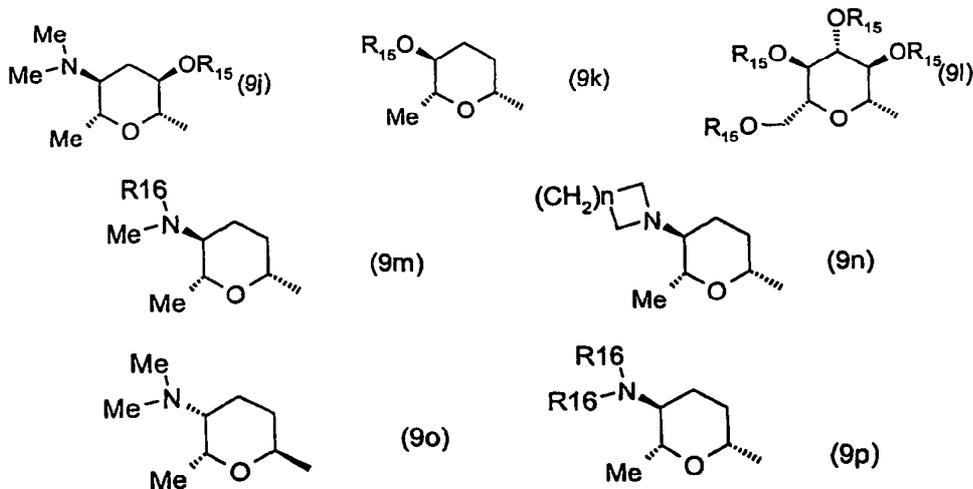


(9h)



(9i)

20



5

10

R¹⁵ es alquilo C₂-C₆, alquilo C₃-C₆ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi-C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio-C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, o alquilcarbonilo C₃-C₆ ramificado, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcoxi-C₁-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₆, haloalquilcarbonilo C₁-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆;

R¹⁶ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, o alquilcarbonilo C₃-C₆ ramificado; n en la fórmula (9n) es un número entero de 1 a 4; siempre que al menos se satisfaga una de las condiciones siguientes:

15

- a) R³ se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas (3g) a (3v);
- b) R⁴ es -OCH₃, -OR¹⁵ o =O;
- c) R⁶ y R⁷ son H o R⁶ y R⁷ se combinan para formar un grupo epóxido;
- d) R⁸ es propilo, CH₃C(O)CH=CH-, CH₃CH(OCH₃)CH=CH o CH₃CH(OR¹⁵)CH=CH;
- e) R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas (9j) a (9p);

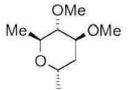
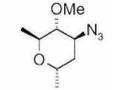
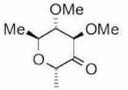
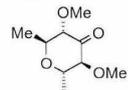
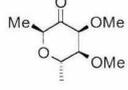
20

y además siempre que el compuesto 22,23-dihidro-rham-I esté excluido.

25

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (1A), donde los grupos R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, y R₉ están presentes en una de las siguientes combinaciones, siendo las fórmulas (3a), 9(a), 9(b) y 9(c) tal como se han definido anteriormente:

Fórmula	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-OEt-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(OC ₂ H ₅)-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(O-nC ₃ H ₇)-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(O-nC ₄ H ₉)-1-butil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-butil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-hidroxi-1-butil	(9a)
(1A)			H		Doble enlace	1-butenil	(9a)

Fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)			H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)			H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-butil	(9a)

Los nuevos compuestos tienen actividad frente a insectos y arácnidos y también son útiles como intermediarios para producir otros compuestos insecticidas.

5 Las clases siguientes de compuestos son preferidas:

1. compuestos de fórmula (1A) donde R³ es un grupo de fórmula (3h);
2. compuestos de fórmula (1A) donde R³ es un grupo de fórmula (3j);
3. compuestos de fórmula (1A) donde R³ es un grupo de fórmula (3k);
- 10 4. compuestos de clase 1, 2, ó 3 donde R¹⁵ es etilo, n-propilo, o i-propilo;
5. compuestos de fórmula (1A) donde R⁶ y R⁷ son ambos H;
6. compuestos de fórmula (1A) donde R⁸ es n-butilo;
7. compuestos de fórmula (1A) donde R⁶ y R⁷ son ambos H y R⁸ es n-butilo;
8. compuestos de clase 1, 2, 3, ó 4 donde R⁶ y R⁷ son ambos H;
- 15 9. compuestos de clase 1, 2, 3, 4, u 8 donde R⁸ es n-butilo;
10. compuestos de fórmula (1A) donde R³ es un grupo de fórmula (3g), (3h), (3i), (3j), o (3k), y R¹⁵ es alquilo C₂-C₆, alquilo C₃-C₆ ramificado, o cicloalquilo C₃-C₇;
11. compuestos de fórmula (1A) donde R⁸ es CH₃CH(OCH₃)CH=CH- o CH₃CH(OR¹⁵)CH=CH-, donde R¹⁵ es alquilo C₂-C₆, alquilo C₃-C₆ ramificado, o cicloalquilo C₃-C₇;
- 20 12. compuestos de fórmula (1A) donde R⁶ y R⁷ se combinan para formar un grupo epóxido;
13. cetonas obtenidas por oxidación de cualquiera de los grupos hidroxilos libres en C8, C24, C2', C3', C4', o C4'';
14. compuestos de una cualquiera de las clases 1-13 donde R⁹ es un grupo de fórmula (9a);
15. derivados 2'-, ó 3'-, ó 3',4'-di, ó 2',3',4'-tri-O-R₁₅ ramnosilo;
- 25 16. butenil-epinosinas donde el azúcar unido a C-9 es un derivado 2', 3', ó 4'-deoxi-L-ramnosilo, o L-lixosa o L-manosa per-O-alkilada;
17. éteres en C-24 o C-8;
18. N-alkil-derivados de factores que contienen un grupo amino producido naturalmente o de cualquier derivado de clases 1-13 y 15-17 preparado a partir de ellos.

30 Los nuevos compuestos de la presente invención se producen usando materiales de partida obtenidos al cultivar NRRL 30141 o uno de sus mutantes. Las modificaciones sintéticas dentro del alcance de la invención incluyen modificaciones en el azúcar ramnosa, azúcar forosamina, y en la molécula vía hidrogenación, epoxidación, reducción, halogenación, y la adición de sustituyentes sobre la lactona macrocíclica.

35 Descripción detallada de la Invención

Las butenil-epinosinas están nombradas en la Tabla 1 y se refieren de ahora en adelante por los acrónimos estructurales "for-rham-I", "for-rham-II", "for-rham-III", y sus derivados. En estos casos I, II, y III se refieren a la estructura de macrólido apropiadamente sustituido (I: R⁴=R⁵=H; II: R⁵=CH₃, R⁴=H o OH, III: R⁵=H, R⁴=OH), 'for' representa el azúcar en C-17 (for= forosamina), y 'rham' representa el azúcar en C-9 (rham= tri-O-metilramnosa). Un segundo tipo de estructura de macrólido que se produce en la cepa NRRL 30141, con fórmula general (2) que tiene un anillo de macrólido de 14 miembros, se refiere de ahora en adelante como "for-rham-IV".

Los nuevos compuestos de la invención se denominan con una anotación abreviada similar. Por ejemplo, (5,6-dihidro)-for-(3'-O-etil)rham-I consiste en el núcleo 21-butenilo, con etilo reemplazando el grupo metilo en C3'-O- y el doble enlace 5,6 está reducido.

Tal como se usa de ahora en adelante, la expresión "haloalquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono con uno o más átomos de halógeno unidos a los átomos de carbono. "Halógeno" significa Cl, F, Br, o I.

En los ejemplos detallados expuestos a continuación, todos los reactivos y disolventes se usan directamente tal como se obtienen de los proveedores comerciales y todas las reacciones se llevan a cabo con agitación magnética constante a temperatura ambiente (20-22°C), a menos que se especifique lo contrario. Todas las reacciones que impliquen reactivos organometálicos, sensibles a la humedad, o hidruros metálicos se llevan a cabo en disolventes anhidros disponibles comercialmente bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Las particiones, extracciones, o lavados con NaCl, NaHCO₃, NH₄Cl, y otras sales se refieren a disoluciones acuosas saturadas de estas sales. Las reacciones se elaboran típicamente por extracción de una solución orgánica de los productos con una de las soluciones de sales anteriores; la fase orgánica se seca con K₂CO₃, Na₂SO₄, o MgSO₄, se filtra y se evapora a vacío. La cromatografía de capa fina en fase reversa (RP TLC por sus siglas en inglés) se realiza sobre placas funcionalizadas con octadecilsilano con reverso de vidrio, espesor de 0,2 mm de Whatman. La cromatografía se refiere a cromatografía flash y se lleva a cabo sobre gel de sílice E. Merck 60 (230-400 mesh). La cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (RPHPLC por sus siglas en inglés) se lleva a cabo sobre gel de sílice C18 (Rainin Dynamax 60 A, 8 μm o Waters YMC). Todos los puntos de fusión se determinaron en capilares abiertos y están sin corregir. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se determinaron a 300 ó 600 MHz y 75 ó 150 MHz, respectivamente, en CDCl₃. Los datos de los espectros de masas se midieron vía ionización por electropulverización (ESI). Los análisis elementales fueron proporcionados por el laboratorio analítico de Dow AgroSciences o Midwest Microlabs.

Los compuestos de la presente invención se preparan directamente o indirectamente modificando los compuestos producidos naturalmente por LW107129 o sus mutantes que contienen genes O-metiltransferasa inactivados. En la Tabla 1 se dan ejemplos específicos de materiales de partida producidos por NRRL 30141 o sus mutantes que contienen genes O-metiltransferasa inactivados.

Estos compuestos están descritos especialmente en la Patente de EE.UU. Nº 60/153 513 y la Patente de EE.UU. Nº 60/277 601.

Tabla 1. Butenil-espinosinas producidas por *Saccharopolyspora* sp. LW107129, o por cepas mutadas que contienen genes O-metiltransferasa inactivados

comp. nº	Nombre	R3 *	R4	R5	R6	R7	R8	R9 **
1	for-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
2	N-oxi-for-rham-I	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9b)
3	N-desmetil-for-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9c)
4	2'-hidroxil-for-rham-I	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9d)
5	for-(2'-O-desmetil-rham)-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
6	for-(3'-O-desmetil-rham)-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
7	for-rham-II	(1)	H	CH ₃	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
8	for-rham-III	(1)	OH	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
9	24-hidroxi-for-rham-I	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	3-hidroxi-1-butenil	(9a)
10	24-hidroxi-N-desmetil-for-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	3-hidroxi-1-butenil	(9c)
11	24,25-dihidrodio-for-rham-I	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	1,3-butadienil	(9a)
12	anti-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9e)
13	3'-O-metilglu-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9f)
14	anti-rham-II	(0)	OH	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9e)
15	mole-rham-III	(3a)	OH	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9g)
16	24-desmetil-for-rham-I	(1)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-propenil	(9a)

(continuación)

comp. nº	Nombre	formula	R3 *	R4	R5	R6	R7	R8	R9 **
17	ram-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		1-butetil	H
18	ram-II	(1)	(3a)	H	CH ₃	doble enlace		1-butetil	H
19	ram-III	(1)	(3a)	OH	H	doble enlace		1-butetil	H
20	24-Hidroxirham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		3-hidroxi-1-butetil	H
21	24-Hidroxirham-III	(1)	(3a)	OH	H	doble enlace		3-hidroxi-1-butetil	H
22	24,25-dehidro-rham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		1,3-butadienil	H
23	22,23-dihidro-rham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		n-butil	H
24	(4'-N-desmetil-1'',4''-diepil-for)-rham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9h)
25	5'-epi-for-rham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9i)
26	24,25-dehidro-for-rham-III	(1)	(3a)	OH	H	doble enlace		1,3-butadienil	(9a)
27	8-OH-for-rham II	(1)	(3a)	OH	CH ₃	doble enlace		1-butetil	(9a)
28	24-desmetil-for-rham-III	(1)	(3a)	OH	H	doble enlace		1-propenil	(9a)
29	2'-O-desmetil rham-I	(1)	(3b)	H	H	doble enlace		1-butetil	H
30	3'-O-desmetil rham-I	(1)	(3c)	H	H	doble enlace		1-butetil	H
31	for-rham-IV	(2)	(3a)	H	H	doble enlace		etil	(9a)
32	for-(4'-O-desmetil-rham)-I	(1)	(3d)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9a)
33	for-(2',3',4'-tri-O-desmetil-rham)-I	(1)	(3f)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9a)
34	for-(4'-O-desmetil-rham)-III	(1)	(3d)	OH	H	doble enlace		1-butetil	(9a)
35	(4'-N-desmetil-for)-(4'-O-desmetil-rham)-I	(1)	(3d)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9c)
36	for-(4'-O-desmetil-rham)-II	(1)	(3d)	H	CH ₃	doble enlace		1-butetil	(9a)
37	for-(3',4'-di-O-desmetil-rham)-I	(1)	(3e)	H	H	doble enlace		1-butetil	(9a)
38	24-desmetil-rham-I	(1)	(3a)	H	H	doble enlace		1-propenil	H
39	(4'-O-desmetil-rham)-I	(1)	(3d)	H	H	doble enlace		1-butetil	H
40	for-(3',4'-di-O-desmetil-rham)-III	(1)	(3e)	OH	H	doble enlace		1-butetil	(9a)

(continuación)

comp. nº	Nombre	formula	R3 *	R4	R5	R6	R7	R8	R9 **
41	for-(3'-O- desmetil -rham)-III	(1)	(3c)	OH	H	doble enlace		1-butenil	(9a)
42	(N-oxi-for)-(3',4'-di-O- desmetil -rham)-I	(1)	(3e)	H	H	doble enlace		1-butenil	(9b)
43	24 - desmetil -for-(3',4'-di-O- desmetil rham)-I	(1)	(3e)	H	H	doble enlace		1-propenil	(9a)
44	for-(3',4'-di-O- desmetil - rham)-II	(1)	(3e)	H	CH ₃	doble enlace		1-butenil	(9a)
45	24-hi droxi -for-(3'-O- desmetil -rham)-I	(1)	(3c)	H	H	doble enlace		3-hi droxi -1-butenil	(9a)
46	N- desmetil - for-(3'-O- desmetil -rham)-I	(1)	(3c)	H	H	doble enlace		1-butenil	(9c)

* fórmulas (3a)-(3f) son tal como se han definido anteriormente
 ** fórmulas (9a)-(9i) son tal como se han definido anteriormente

Los materiales de partida de butenil-espinosina pueden prepararse cultivando una de las cepas siguientes de *Saccaropolyspora sp.* que fue depositada en las fechas indicadas de acuerdo con los términos del tratado de Budapest en el Midwest Area Regional Research Center, Agricultural Research Service, Departamento de Estados Unidos de Agricultura, 815 North University Street, Peoria, IL 61604:

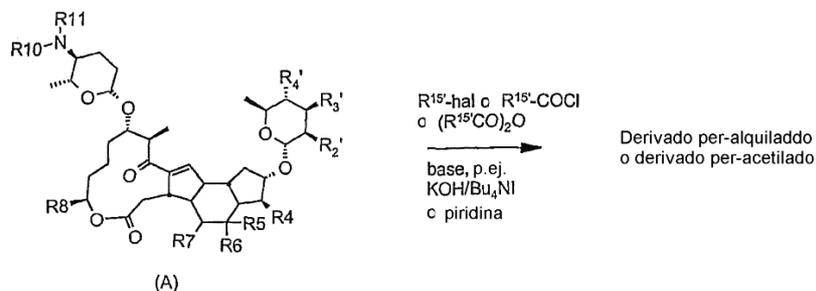
5

cepa	Número de depósito	Fecha de depósito
LW107129	NRRL 30141	9 de Junio, 1999
30141.2	NRRL 30424	8 de Marzo, 2001
30141.3	NRRL 30423	8 de Marzo, 2001
30141.4	NRRL 30422	8 de Marzo, 2001
30141.5	NRRL 30438	15 de Marzo, 2001
30141.8	NRRL 30421	8 de Marzo, 2001
30141.13	NRRL 30437	15 de Marzo, 2001

Los compuestos de la invención se prepararon a partir de materiales de partida de butenil-espinosina usando cualquiera de los diferentes esquemas sintéticos descritos en la patente de EE.UU. N° 6 001 981. Los ejemplos de tales conversiones están listados en los esquemas siguientes, aunque el experto en la técnica de la síntesis debería entender que los ejemplos no son exhaustivos.

5

Esquema 4. Alquilación o acilación de compuestos hidroxi-sustituídos

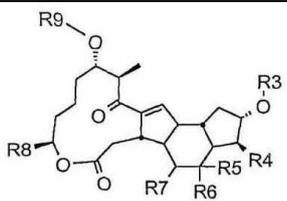
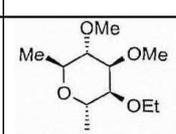
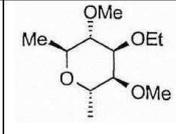
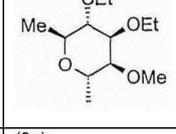
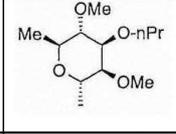
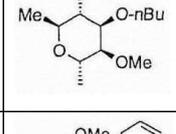
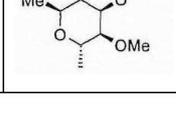


10 Los compuestos de fórmula (A) donde uno o más de R^4 , R^2 , R^3 y R^4 es OH, o donde R8 es 3-hidroxi-1-butenilo o 3-hidroxi-1-butilo, pueden convertirse en los correspondientes -O-alkil-éteres o -O-acil-ésteres usando la variedad de reactivos alquilantes o acilantes. Por ejemplo, el uso de hidróxido de potasio en polvo y una sal de amonio cuaternario o de fosfonio tal como yoduro de tetra-n-butilamonio y un agente alquilante de fórmula R^{15} -halo, donde R^{15} es alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_3 - C_6 ramificado, cicloalquilo C_3 - C_7 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 , halo-alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , o alquino C_2 - C_6 ; y halo es F, Cl, Br o I, bien sin disolvente adicional o usando diclorometano o cloroformo o DMSO, convertirá cualquier grupo -OH disponible en el correspondiente derivado -OR¹⁵. Un ejemplo de un agente alquilante de fórmula R^{15} -halo es bromoetano.

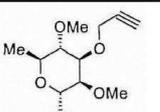
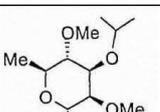
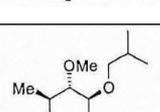
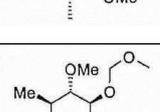
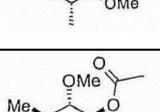
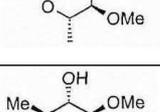
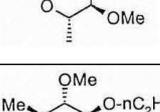
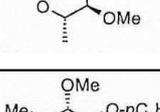
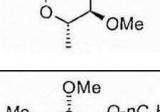
15 Alternativamente, la reacción de un alquil o aril cloruro de ácido o anhídrido de fórmula $R^{15}COCl$ o $(R^{15}CO)_2O$, donde R^{15} es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base como piridina, da como resultado la acilación de cualquier grupo -OH libre.

20 Los ejemplos de compuestos que pueden producirse según el Esquema A se muestran en la Tabla A.

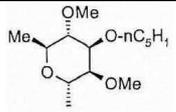
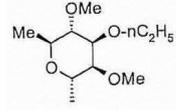
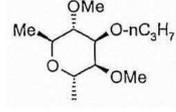
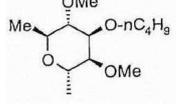
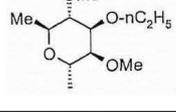
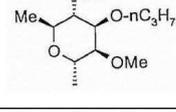
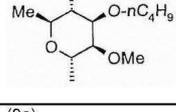
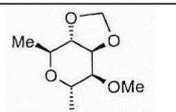
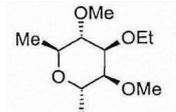
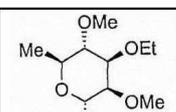
Tabla A. ejemplos de compuestos preparados siguiendo el Esquema A.

									
Comp.nº	MP*	fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
A1	5	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A2	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A3	37	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A4	20	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		3-etoxi-1-butenil	(9a)
A5	8	1A	(3a)	OC ₂ H ₅	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A6	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A7	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A8	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)

ES 2 634 110 T3

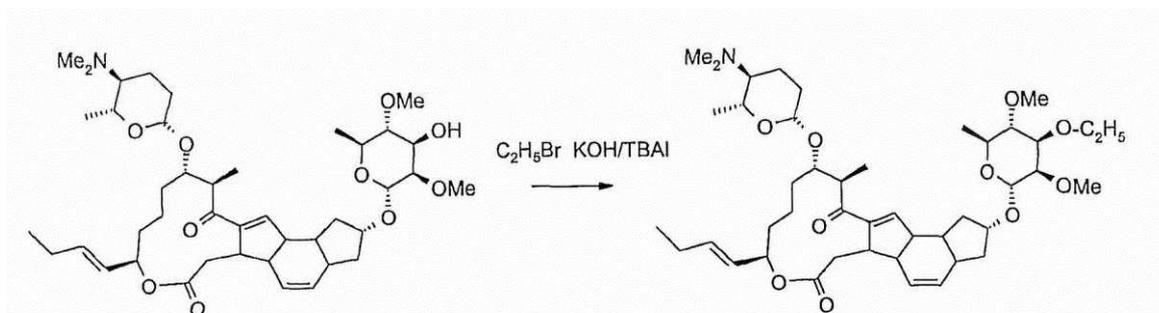
A9	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A10	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A11	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A12	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A13	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
A14	B18	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
A15	B12	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
A16	B12	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
A17	B12	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)

ES 2 634 110 T3

A18	B12	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
A19	45	1A		H	H	Doble enlace		3-OEt-1-butenil	(9a)
A20	45	1A		H	H	Doble enlace		3-O-nPr-1-butenil	(9a)
A21	45	1A		H	H	Doble enlace		3-O-nBu-1-butenil	(9a)
A22	B11	1A		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
A23	B11	1A		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
A24	B11	1A		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
A25	B17	1A	(3a)	H	H	H	H	3-OEt-1-butenil	(9a)
A26	B18	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
A27	G1	1A		H	H	Doble enlace		CH ₃ CH=CHCH (CH ₂ CO ₂ Me)-	(9a)
A28	G2	1A		H	H	Doble enlace		CH ₃ CH=CHCH (CH ₂ C(O)NMe ₂)-	(9a)
* material de partida									

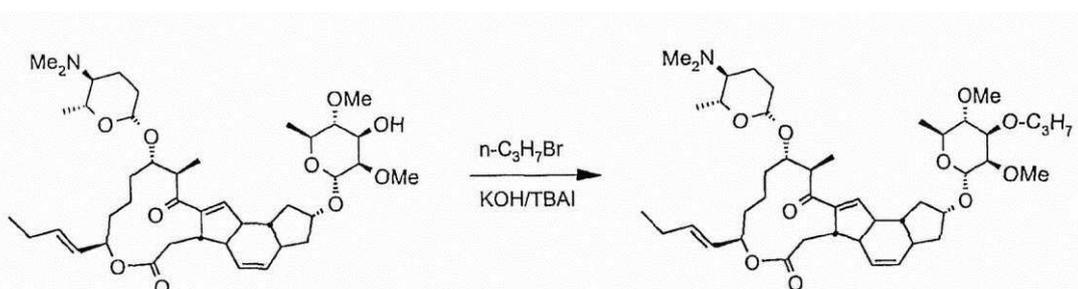
5

Ejemplo 1. Síntesis de for-(3'-O-etil-rham-1 (Compuesto A2)



5 Sobre una solución de for-(3'-O-desmetil-rham)-I (Compuesto 6) (6,8 mg, 0,0091 mmol) en 1 ml de bromuro de etilo se añadieron 10 mg (cat) de hidróxido de potasio en polvo y yoduro de tetra-n-Bu amonio (KOH/TBAI) (10:1). Después de 24 h, la TLC indicó una reacción incompleta, por lo que se añadió otra alícuota de 10 mg de KOH/TBAI. Después de otras 24h, la solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 5,0 mg de for-(3'-O-etil-rham)-I (Compuesto A2). RMN de ^1H δ 3,65, 3,72 (dos multipletes, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) M.S. 772,5 (M+1).

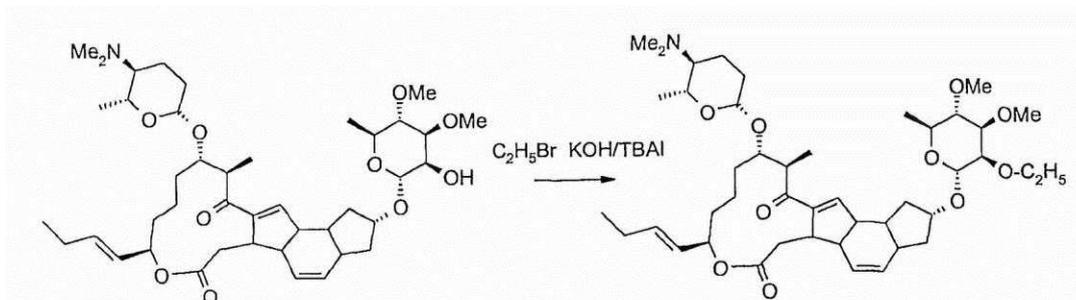
Ejemplo 2. Síntesis de for-(3'-O-n-propil-rham)-I (Compuesto A6)



10 Sobre una solución de for-(3'-O-desmetil-rham)-I (Compuesto 6) (54 mg, 0,073 mmol) en 2 ml de bromuro de n-propilo se añadieron 100 mg (cat) de hidróxido de potasio en polvo y yoduro de tetra-n-butilamonio (KOH/TBAI) (10:1). Después de 24 h, la solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 5,0 mg de for-(3'-O-n-propil-rham)-I (Compuesto A6). M.S. 786,5 (M+1).

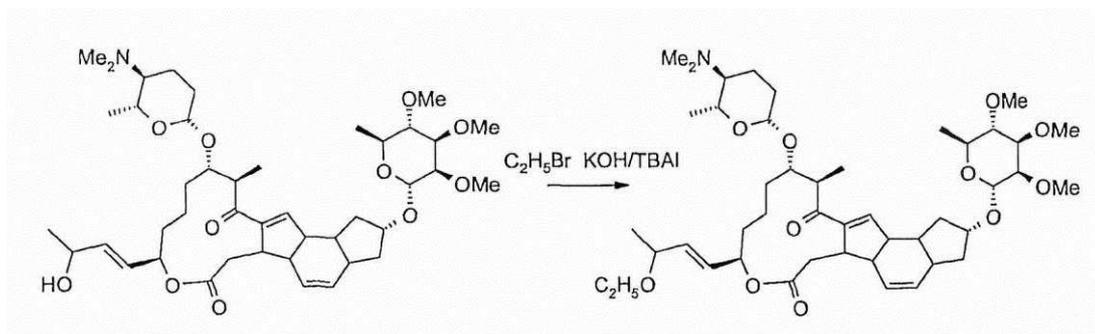
15

Ejemplo 3. Síntesis de for-(2'-O-etil-rham)-I (Compuesto A1)



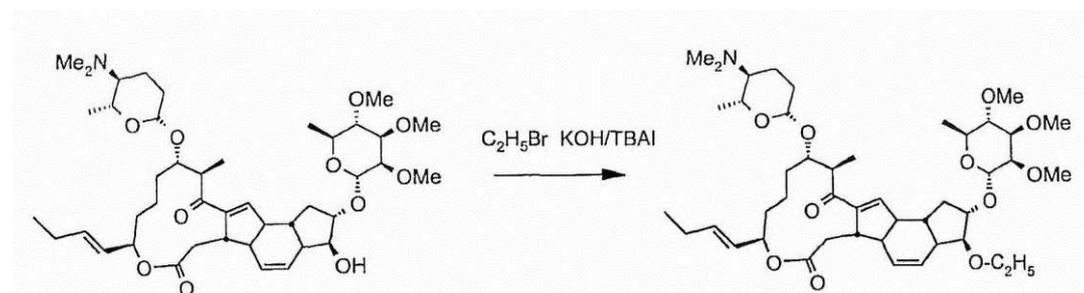
20 Sobre una solución de for-(2'-O-desmetil-rham)-I (Compuesto 5) (6,2 mg, 0,008 mmol) en 1 ml de bromuro de etilo se añadieron 10 mg (cat) de KOH/TBAI en polvo (10:1). Después de 24 h, la TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 5,0 mg de for-(2'-O-etil-rham)-I (Compuesto A1). RMN ^1H δ 3,70 (c, J = 7,5 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); M.S. 772,5, 773,5 (M, M+1).

Ejemplo 4. Síntesis de (24-O-etil)-for-rham-I (Compuesto A4)



5 Sobre una solución de 24-hidroxi-for-rham-I (Compuesto 20) (10,3 mg, 0,013 mmol) en 1 ml de bromuro de etilo se añadieron 10 mg (cat) de KOH/TBAI en polvo (10:1). Después de 48 h, la TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 9,0 mg de (24-O-etil)-for-rham-I (Compuesto A4). RMN ^1H δ 3,79 (m, 1H, C24-CH; 5,5 (m estrecho, 2H, 22-CH= & 23-CH=).

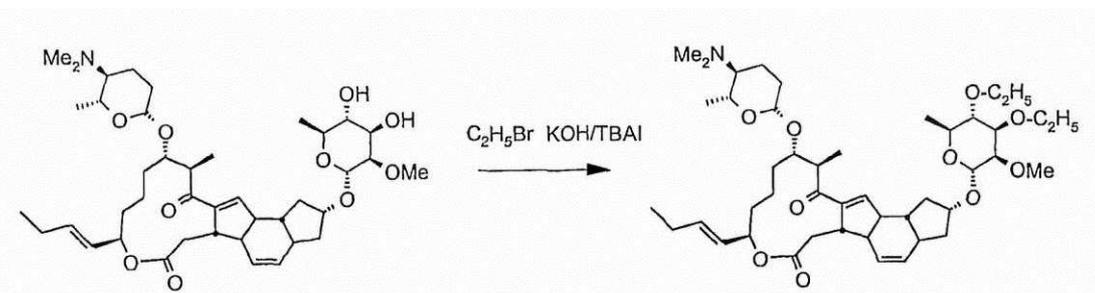
Ejemplo 5. Síntesis de (8-O-etil)-for-rham-III (Compuesto A5)



10 Sobre una solución de for-rham-III (Compuesto 8) (20 mg, 0,026 mmol) en 1 ml de bromuro de etilo se añadieron 25 mg (cat) de KOH/TBAI en polvo (10:1). Después de 48 h, la TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 17,0 mg de 8-O-etil-for-rham-III (Compuesto A5). RMN ^1H δ 3,69 (d, 1H, C8-CH; M.S. 802,5 (M+1).

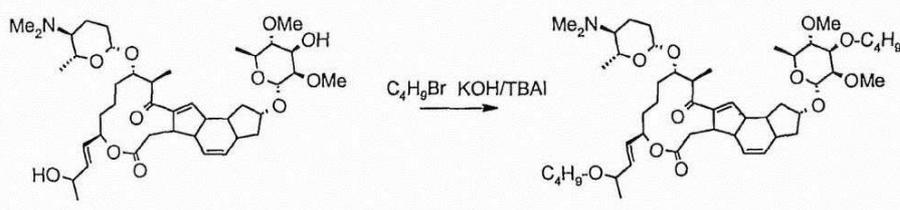
15

Ejemplo 6. Síntesis de for-(3',4'-bis-O-etilrham)-I (Compuesto A3)



20 Sobre una solución de for-(3',4'-bis-O-desmetilrham)-I (Compuesto 37) (23 mg, 0,0091 mmol) en 1 ml de bromuro de etilo se añadieron 10 mg (cat) de hidróxido de potasio en polvo y yoduro de tetra-n-butilamonio (KOH/TBAI) (10:1). Después de 24 h, la solución se diluyó con 4 ml de éter y la solución se filtró y se concentró para dar 23 mg de for-(3',4'-bis-O-etilrham)-I (Compuesto A3). RMN ^1H δ 3,8 y 3,9 (dos m, 4H total, C3'- y C4'-OCH2-).

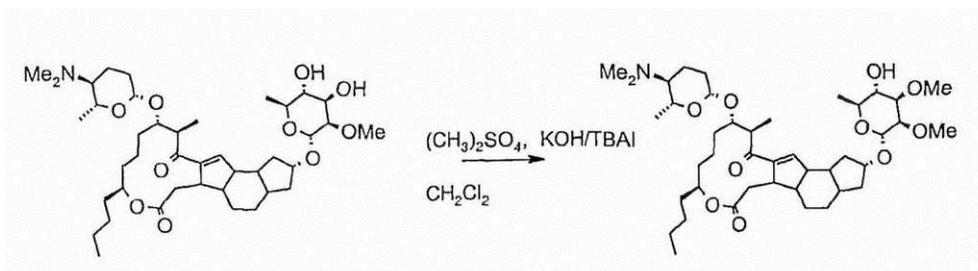
25 Ejemplo 7. Síntesis de (24-O-n-butil)-for-(3'-O-n-butil rham)-I (Compuesto A21)



Sobre una solución de 24-hidroxi-for-(3'-O-desmetilrham)-I (58 mg, 0,076 mmol) en 0,58 ml de bromuro de etilo se añadieron 58 mg (cat) de KOH/TBAI en polvo (10:1). Después de 48 h, la TLC indicó que la reacción se había completado. La solución se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 65,0 mg de (24-O-n-butil)-for-(3'-O-n-butil rham)-I. M.S. Ion M+1 a 873.

5

Ejemplo 8. Síntesis de 5,6,22,23-tetrahidro for-(4'-O-desmetilrham)-I (Compuesto A14)



10 Sobre una solución agitada y enfriada (5°C) de 5,6,22,23-tetrahidro for-(4'-O-desmetilrham)-I (0,12 g, 0,16 mmol) en 6 mL de diclorometano se añadieron 150 mg de KOH/TBAI en polvo (10:1) y 20 mg (0,16 mmol) de sulfato de dimetilo. La solución se dejó evolucionar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche, luego se diluyó con 10 mL de dietil éter, se filtró y se concentró. La cromatografía (fase reversa, gradiente 80-95% MeOH-H₂O) dio 15,5 mg de 5,6,22,23-tetrahidro-for-(4'-O-desmetilrham)-I puro como una espuma incolora (M.S. ion M+1 a 748,4), 12 mg de 5,6,22,23-tetrahidro-for-(3'-O-desmetilrham)-I, y 3,5 mg de 5,6,22,23-tetrahidro-for-(3',4'-O-desmetilrham)-I (M.S. ion M+1 a 747,4).

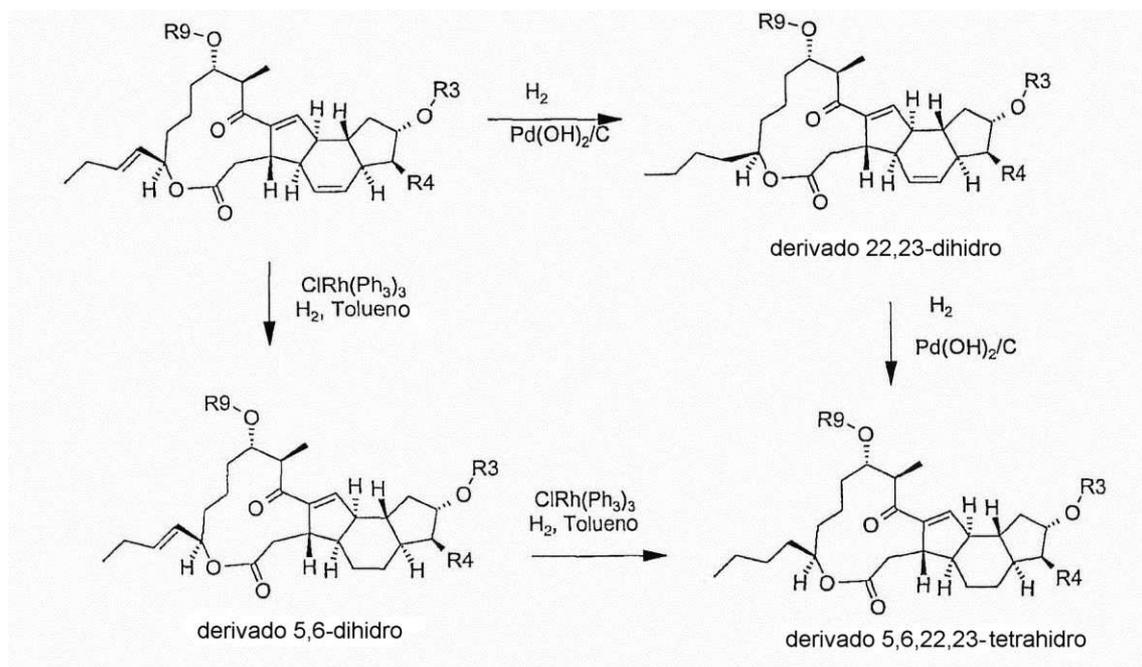
15

Esquema B. Hidrogenación de dobles enlaces.

Los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 22,23 de los Compuestos listados en la Tabla 1 pueden ser reducidos selectivamente o totalmente a enlaces sencillos usando una variedad de agentes hidrogenantes. Específicamente, el uso de hidrógeno y un catalizador heterogéneo como paladio sobre carbono, o un catalizador homogéneo como el catalizador de Wilkinson, en un disolvente como tolueno o etanol, da como resultado la reducción de cualquiera o todos los dobles enlaces de la molécula, dependiendo de la severidad de las condiciones. La hidrogenación bajo condiciones catalíticas heterogéneas muestra una preferencia por la reducción del doble enlace 22,23. En cambio, la hidrogenación usando catálisis homogénea da como resultado la reducción preferencial del doble enlace 5,6.

25

Esquema B

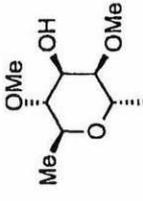
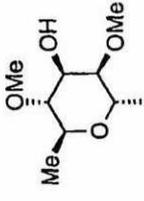
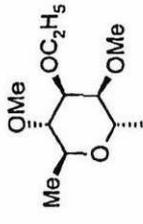
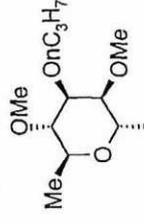
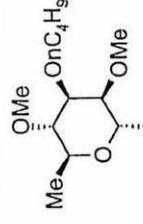


30

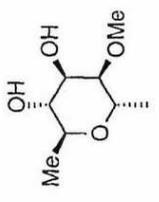
Tabla 8. Ejemplos de compuestos que se pueden obtener siguiendo el esquema 8

comp. n°	MP*	Fórmula	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
B1	A1	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
B2	A3	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
B3	1	1A	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	(9a)
B4	1	1A	(3a)	H	H	dobles enlaces	dobles enlaces	n-Bu	(9a)
B5	A2	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
B6	8	1A	(3a)	OH	H	H	H	n-Bu	(9a)
B7	1	1A	(3a)	H	H	H	H	1-butenil	(9a)
B8	8	1A	(3a)	OH	H	H	H	1-butenil	(9a)

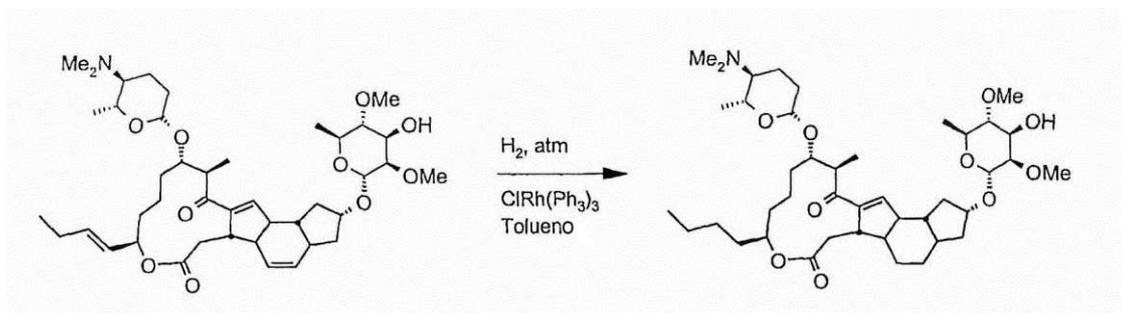
(continuación)

comp. nº	MP*	Fórmula	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
B9	16	1A	(3a)	H	H			n-Pr	(9a)
B11	6	1A		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
B12	6	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
B13	A19	1A		H	H	H	H	3-(OC ₂ H ₅)-1-butil	(9a)
B14	A20	1A		H	H	H	H	3-(O-nC ₃ H ₇)-1-butil	(9a)
B15	A21	1A		H	H	H	H	3-(O-nC ₄ H ₉)-1-butil	(9a)
B16	9	1A	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-but	(9a)
B17	9	1A	(3a)	H	H	H	H	3-hidroxi-1-but	(9a)

continuación

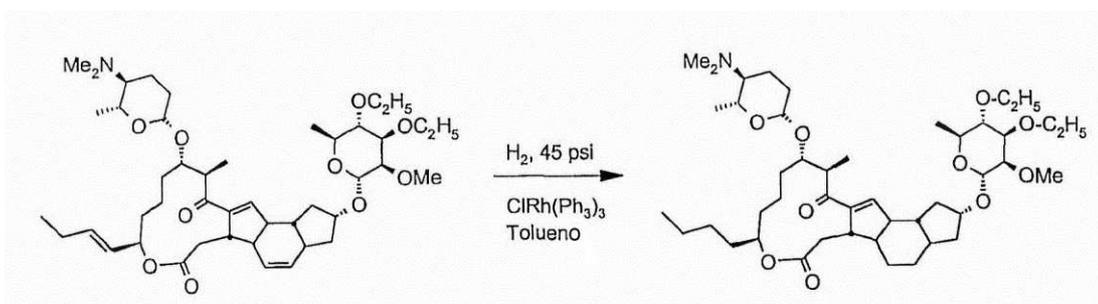
comp nº	MP*	Fórmula	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
B18	37	1A		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
* MP = material de partida									

Ejemplo 9. Síntesis de 5,6-dihidro-for-(3'-O-desmetilrham)-I (Compuesto B11) y 5,6,22,23-tetrahidro-for-(3'-O-desmetilrham)-I (Compuesto B12)



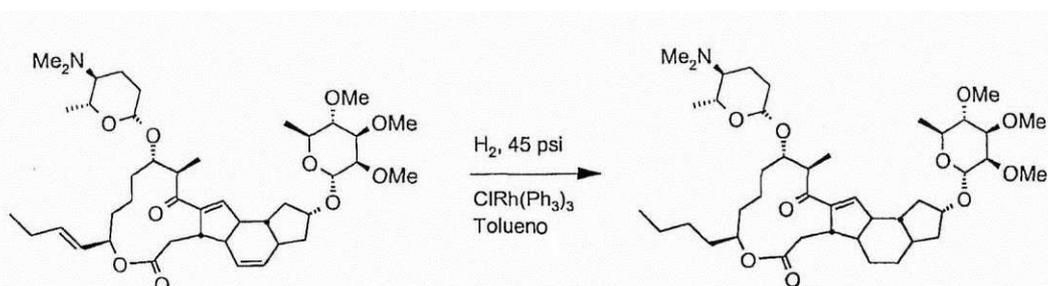
5 Sobre una solución de for-(3'-O-desmetilrham)-I (Compuesto 6) (5,5 g, 7,4 mmol) en 20 mL de tolueno y 15 mL de EtOH se añadieron 200 mg (cat) del catalizador de Wilkinson. La solución se desoxigenó usando una corriente de nitrógeno, luego se hidrogenó a presión atmosférica y 50°C durante 20 h, luego la solución se enfrió, se concentró y se cromatógrafió (columna de fase reversa YMC), eluyendo con una solución 43,5:43,5:17 de MeOH:acetonitrilo:agua (que contenía 0,2% de NH₄OAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 3,5 g de 5,6,22,23-tetrahydro-for-(3'-O-desmetilrham)-I (Compuesto B12) como una espuma sólida marrón (RMN ¹H C21-CH protón a δ 4,70) y 1,1 gramos de 5,6-dihidro-for-(3'-O-desmetilrham)-I (Compuesto B11), p.f. 140°C, RMN ¹H C21-CH protón a δ 5,03 y 4,7, correspondiente a B11 y B12, respectivamente).

Ejemplo 10. Síntesis de 5,6,22,23-tetrahydro-for-(3',4'-bis-O-etilrham)-I (Compuesto B2)



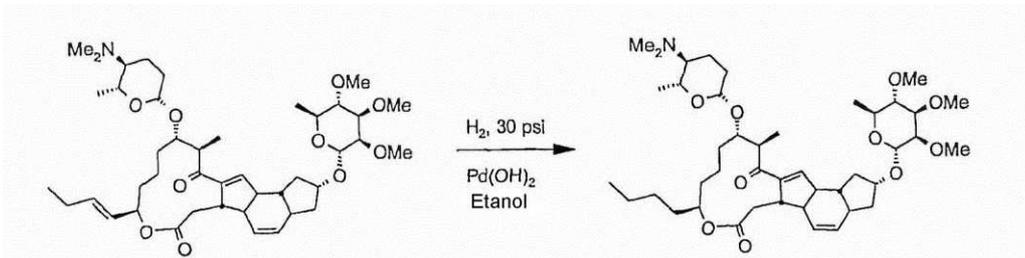
15 Sobre una solución de for-(3',4'-bis-O-etilrham)-I (Compuesto A3) (23 mg, 0,072 mmol) en 5 mL de tolueno se añadieron 10 mg (cat) del catalizador de Wilkinson. La solución se hidrogenó en un equipo Parr a 45 psi durante 42h, luego la solución se concentró y se cromatógrafió (gel de sílice), eluyendo con un gradiente CH₂Cl₂-MeOH (0-3%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 9,7 mg de 5,6,22,23-tetrahydro-for-(3',4'-bis-O-etilrham)-I puro (Compuesto B2) como una espuma sólida marrón. M.S. 790,7 (M+1).

Ejemplo 11. Síntesis de 5,6,22,23-tetrahydro-for-rham-I (Compuesto B3)



25 Sobre una solución de for-rham-I (55 mg, 0,072 mmol) en 5 mL de tolueno se añadieron 25 mg (cat) del catalizador de Wilkinson. La solución se hidrogenó en un equipo Parr a 45 psi durante 42h, luego la solución se concentró y se cromatógrafió (gel de sílice), eluyendo con un gradiente CH₂Cl₂-MeOH (0-3%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar 32 mg de 5,6,22,23-tetrahydro-for-rham-I puro (Compuesto B4) como una espuma sólida marrón. M.S. Ion M+1 a 763,02 RMN δ 6,88 (s, 1H, 13-CH), 4,85 (s, 1H, 1'-CH), 4,71 (m, 1H, 21-CH), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H, 25-CH₃). Los tiempos de reacción más cortos dieron como resultado una reducción selectiva parcial. Bajos las mismas condiciones del ejemplo 9 excepto porque se paró la reacción después de 24 horas, el doble enlace 5,6 se redujo >90% y el doble enlace 22,23 se redujo <50%.

Ejemplo 12. Síntesis de 22,23-dihidro-for-rham (Compuesto B4) y 5,6,22,23-tetrahidro-for-rham-I (Compuesto B3)



5 Se disolvió una muestra de for-rham-I (Compuesto 1) (30 mg, 0,04 mmol) en 10 mL de EtOH y se añadió el catalizador de Pearlman's (Pd(OH)₂/C húmedo, 10 mg). La solución se hidrogenó a 45 psi durante 20 min, luego la solución se filtró y se concentró. El RMN mostró una mezcla 2:1 de 22,23-dihidro-for-rham-I (Compuesto B4) y 5,6,22,23-tetrahidro-for-rham-I (Compuesto B3). Para B3, M.S. 763,0 (M+1). RMN \square 6,75 y 6,85 (s, 1H, 13-CH relación 1:2, para 5,6,22,23-tetrahidro y 22,23-

10 Esquema C. Epoxidación de dobles enlaces
 Los dobles enlaces en las posiciones 5,6 y 22,23 pueden oxidarse también a los derivados epoxi correspondientes mediante el uso de cualquiera agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico. Bajo estas condiciones, los compuestos que contienen un grupo amina terciaria se oxidan primero al correspondiente N-óxido. El segundo equivalente molar del oxidante forma preferiblemente un epóxido en la posición 5,6, y un tercer equivalente de oxidante da como resultado una bis-epoxidación. Los N-óxidos pueden reducirse luego a las aminas originales al reaccionar el material con un agente reductor inorgánico como bisulfito de sodio (Esquema C).

Esquema C

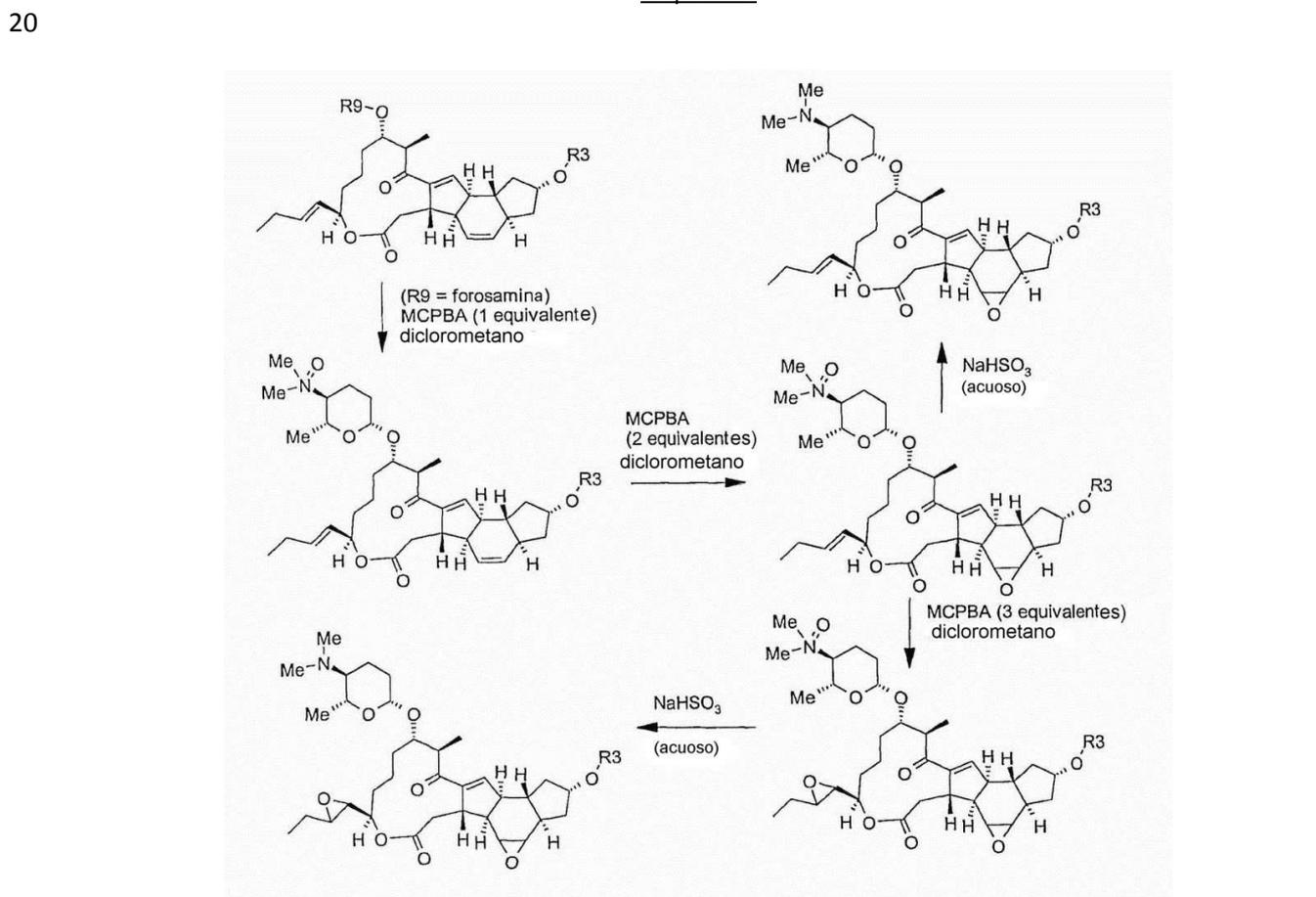
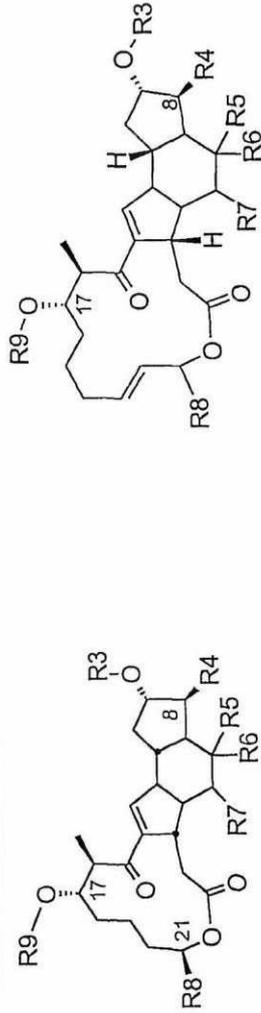
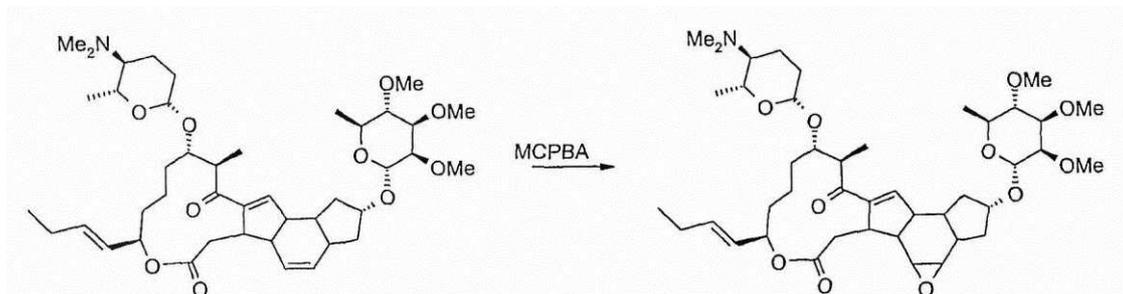


Tabla C. Ejemplos de compuestos que se pueden obtener siguiendo el esquema C

comp. nº	MP *	fórmula	R3	R5	R6	R7	R8	R9
C1	1	1A	(3a)	H	-O-(alfa epóxido)		1-butenil	(9a)
C2	17	1A	(3a)	H	-O-(alfa epóxido)		1-butenil	H
C3	17	1A	(3a)	H	-O-(beta epóxido)		1-butenil	H
C4	17	1A	(3a)	H	-O-(beta epóxido)		H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -epóxido	H
C5	C6	1A	(3a)	H	-O-beta epóxido)		H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -epóxido	(9b)
C6	1	1A	(3a)	H	-O-(beta epóxido)		1-butenil	(9b)

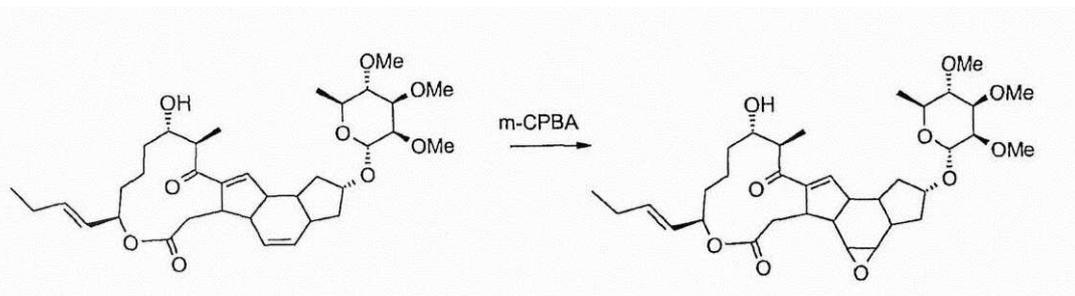
* MP = material de partida



Ejemplo 13. Síntesis de 5,6-epoxi-for-rham-I (Compuesto C1)

- 5 Sobre una solución de for-rham-I (Compuesto 1) (220 mg, 0,29 mmol) en 5 mL de diclorometano se añadió ácido m-cloroperbenzoico (Aldrich, 50-60%; 167 mg, 0,58 mmol), en porciones durante 2h. La solución se siguió agitando a temperatura ambiente durante un total de 3 h, luego se trató con una solución acuosa de Na₂SO₃ (75 mg en 2 ml de H₂O). Esta solución se agitó durante 3h, luego las capas se separaron y la fase orgánica se secó y se concentró. La cromatografía (C-18, gradiente 75% - 85% MeOH/H₂O) proporcionó 85 mg de 5,6-□-epoxi-for-rham-I (Compuesto C1) como una espuma sólida blanca. M.S. ion M+1 a 774,94, RMN □ 6,60 (s, 1H, 13-CH).

10

Ejemplo 14. Síntesis de □-5,6-epoxi-rham-I (Compuesto C2) y 5,6,22,23-bis-epoxi-rham-I (Compuesto C4)

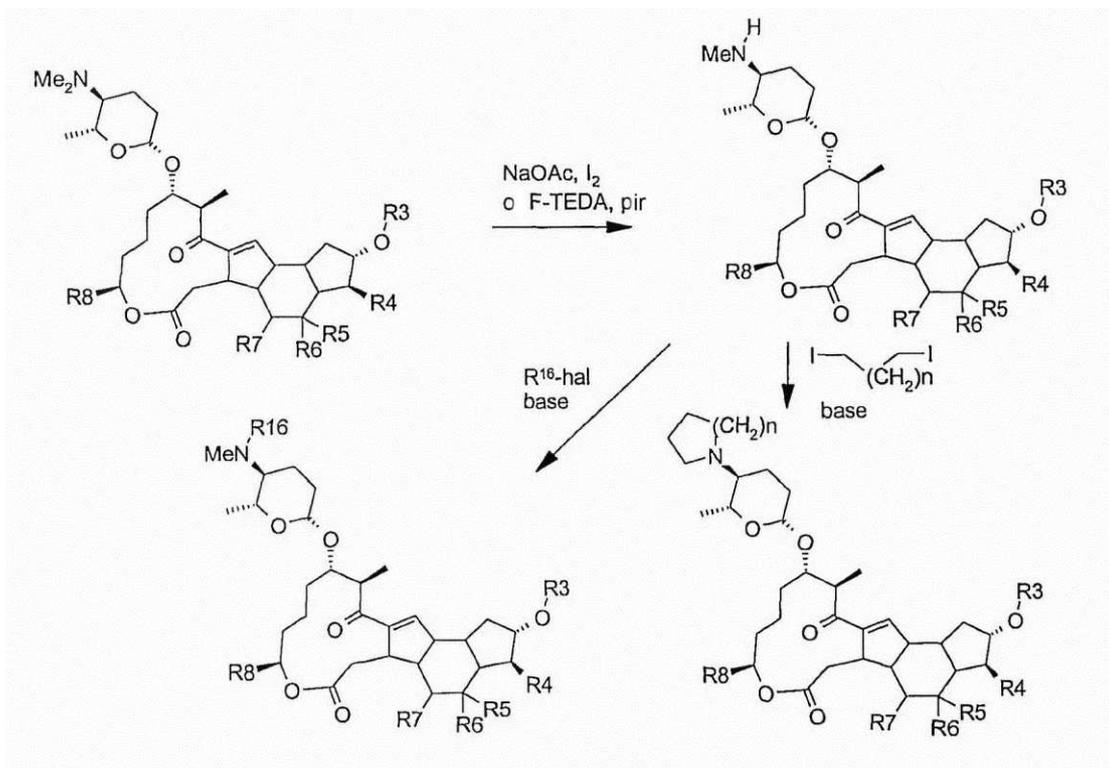
- 15 Se agitó una solución de 170 mg (0,275 mmol) de rham-I (Compuesto 17) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente bajo nitrógeno mientras se añadía MCPBA (90 mg de 55-60%, 0,29 mmol) en porciones durante 5 min. La agitación continuó durante 18h, luego la solución se diluyó con 10 ml de diclorometano y se lavó con 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y se concentró para dar un espuma, que se cromatografió (C-18, MeOH:H₂O 80:20) para dar □-5,6-epoxi-rham-I (Compuesto C2) (70 mg), M.S. ion M+1 a 632,94, RMN □ 6,60 (s, 1H, 13-CH), □-5,6-epoxi-rham-I (15 mg). M.S. ion M+1 a 632,46, RMN □ 6,72 (s, 1H, 13-CH); y 5,6,22,23-bis-epoxi-rham-I (Compuesto C4), M.S. ion M+1 a 649,40.

20

Esquema D. N-Dealquilación y realquilación del grupo forosamina.

- 25 Cualquiera de los compuestos de la Tabla 1 que contiene un grupo forosaminilo C-17 puede convertirse selectivamente en el derivado N-desmetil correspondiente por tratamiento con un reactivo desmetilante como yodo y acetato sódico, o N-bromosuccinimida, o F-TEDA. Estos N-monometil derivados pueden realquilarse luego mediante el uso de una agente alquilante como bromopropano y una base amina impedida como trietilamina o diisopropilamina (base de Hunig). Además, los N-monoalquil derivados pueden transformarse en N-ciclicalquil-derivados, por tratamiento con un compuesto dihaloalquilo como 1,4-diyodobutano y una base impedida en un disolvente de alto punto de ebullición como xilenos. Bajo estas
- 30 condiciones, el calentamiento de la sal cuaternaria intermedia da como resultado la expulsión de yodometano y la generación del producto N-ciclicalquilo neutro.

Esquema D



5

Tabla D. Ejemplos de compuestos que se pueden obtener siguiendo el Esquema D

Comp.nº	MP*	fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
3	1	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	 (9c)
D1	3	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	 C ₂ H ₅
D2	3	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	 n-C ₃ H ₇
D3	D6	1A	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	
D4	3	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	 CHO

Se calentó a reflujo una solución de (N-desmetil)-for-rham-I (20 mg, 0,027 mmol) en 2 ml de formiato de etilo. Después de 1h, la tlc indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró, luego se diluyó con 5 ml de diclorometano y se lavó con 5 ml de una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 18,0 mg de (N-formil)-for-rham-I. M.S. ion M+1 a 772, RMN δ 8,12 (s, 1H, CHO).

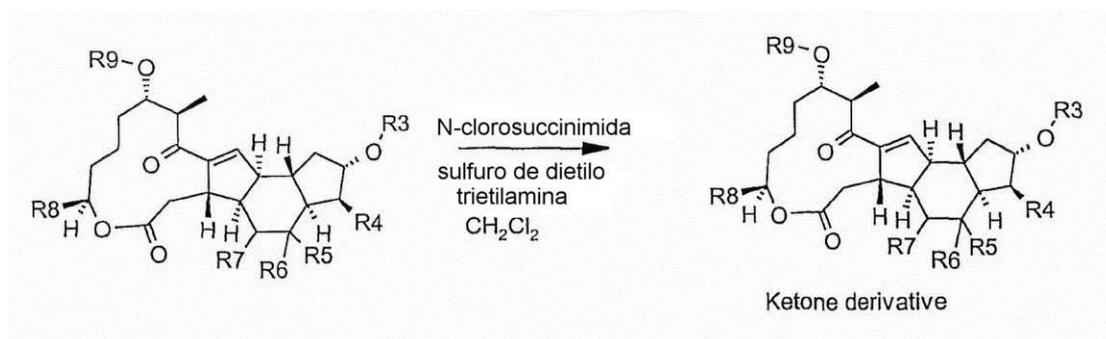
5

Esquema E. Productos de oxidación de butenil-espinosinas que contienen hidroxilo.

Los derivados de espinosina que tienen un grupo -OH secundario pueden convertirse en la cetona correspondiente por reacción con un oxidante como N-clorosuccinimida/sulfuro de dietilo (condiciones de oxidación Corey-Kim). Los derivados de cetona son insecticidas.

10

Esquema E



15

Tabla E. Compuestos que se pueden obtener siguiendo el esquema E.

Comp.nº	MP*	fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
E1	5	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
E2	6	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
E3	8	1A	(3a)	=O	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
E4	9	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		3-oxo-1-butenil	(9a)
E5	12	1A	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	
E6	32	1A		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
E7	B17	1A	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-butil	(9a)

Ejemplo 18. Síntesis de for-(3'-ceto-rham)-I (Compuesto E2).

Se añadió sulfuro de etilo (0,11 mL, 0,99 mmol) gota a gota vía jeringa durante 2-3 min. a una suspensión fría (-78°C) bien agitada, bajo nitrógeno de N-clorosuccinimida (0,12 g, 0,90 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó a -78°C durante 0,5h. Se añadió for-3'-(O-desmetilrham)-I (0,20 g, 0,26 mmol) en 2 mL de diclorometano gota a gota a la solución resultante durante 5 min mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de -60°C y luego esta solución se agitó a -78°C durante 6h. Luego se añadió trietilamina (0,125 mL, 0,90 mmol) gota a gota durante 2-3 min. y luego la solución se dejó evolucionar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano (10 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 0,1 N ac. (2 x 10 mL), HNaCO₃ sat. (10 mL) y sal muera (Na₂SO₄). La

20

25

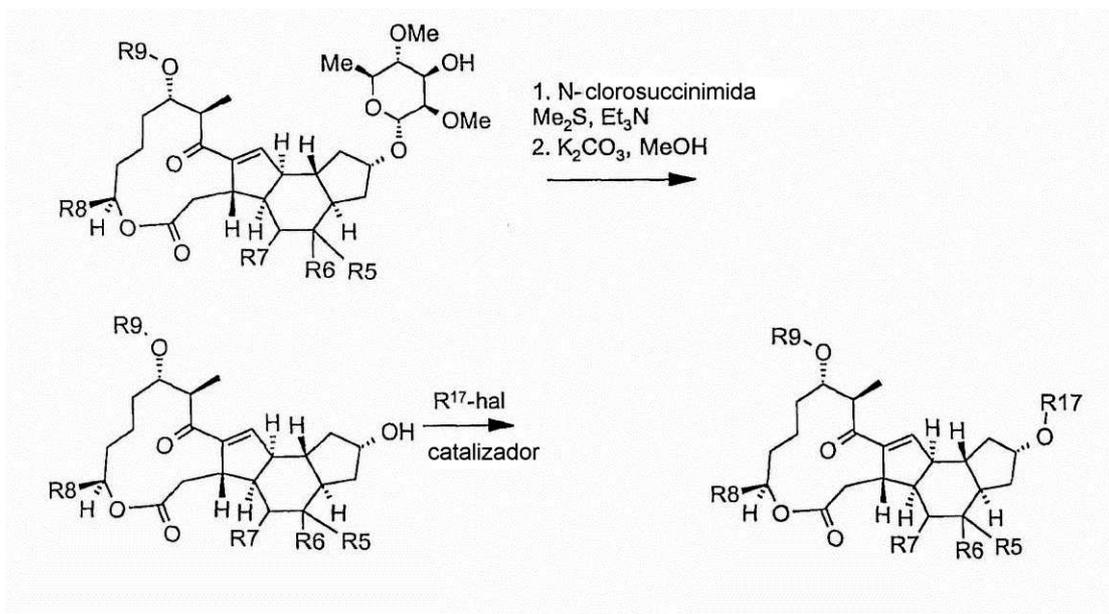
concentración condujo a 0,32 g de for-(3'-ceto-*rham*)-I como un aceite denso amarillo claro: RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) □ 5,02 (d, J= 1,7 Hz, 1H, H-1'), 3,58 (d, J=1,7 Hz, 1H, H-2').

Esquema F. Eliminación del grupo tri-O-metilrhamosilo y sustitución con otros azúcares.

5 El azúcar ramosil de la butenil-espinosina puede reemplazarse por otros azúcares. Esto implica la oxidación del grupo 3'-OH de la 3'-ceto (Esquema E) y la eliminación catalizada por base para formar la C9-pseudoglicona (Esquema F). Luego se trata la C9-pseudoglicón con una unidad de glicosilo activado para generar el nuevo derivado C9-azúcar.

10

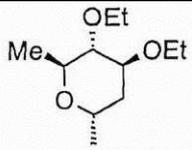
Esquema F



15

Tabla F. Ejemplos de compuestos que se pueden obtener siguiendo el Esquema F.

Comp.nº	MP*	fórmula	R ¹⁷	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
F1	6	1A		H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
F2	6	1A		H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
F3	6	1A		H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
F4	6	1A		H	Doble enlace		1-butenil	(9a)

F5	6	1A		H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
MP*= material de partida							

Ejemplo 19. Síntesis de for-I (21-butenil-espinosina A 9-Psa) (intermedio)

Se añadió K₂CO₃ anhidro (0,41 g, 3,00 mmol) en una porción sobre una solución agitada de for-(3'-ceterham)-I (0,32 g, 0,26 mmol al 100%) en MeOH (10 mL) y esta suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó luego con agua (2,5 mL), se enfrió a 0-5°C y se neutralizó mediante la adición gota a gota durante 2-3 min. de 3,0 mL de HCl 2N. Luego la mezcla se concentró a presión reducida a 25°C hasta aproximadamente 1/3 de su volumen. Luego se añadió agua (5 mL) y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron luego sucesivamente con NaHCO₃ sat (5 mL) y sal muera (5 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La concentración condujo a 0,22 g de crudo de 9-pseudoaglicón que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con MeOH 5% en CH₂Cl₂ como eluyente para dar 65,0 mg de 9-pseudoaglicón como una espuma incolora: RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 4,45 (m, 2H, H-1", H-9); MS 570,4 (M+1).

Ejemplo 20. Síntesis de for-(6'-metoxirham)-I y for-(6''-metoxi-□-rham)-I (Compuesto F1).

Sobre una solución bien agitada fría (0°C) de for-I (65,0 mg, 0,11 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (41,0 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) que contenía tamiz molecular 4A en polvo (0,20 g), se añadió gota a gota durante 10 min una solución de O-(2,3,4,6-tetra-O-metil-□-L-manopiranosil)-tricloraacetimidato (preparada tal como se describe en la patente de EE.UU 6 001 981) (0,3 g, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). Se retiró el baño de frío después de 1h y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5d. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, la Celite se lavó con CH₂Cl₂ (10 mL) y el filtrado combinado se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 5 mL) y sal muera (5 mL) y se secó (MgSO₄). La concentración condujo a 0,35 g de residuo que se flash cromatografió sobre gel de sílice (50 mL) usando MeOH al 3% en CH₂Cl₂ como eluyente para dar 38 mg de una mezcla 2:1 de for-(6'-metoxirham)-I y for-(6''-metoxi-□-rham)-I columna como una espuma incolora. Esta mezcla se separó mediante hplc en una porción con una columna de fase reversa preparativa (25 cm (l) x 30 mm (d.i.)) YMC-ODS-AQ-363-10P usando MeOH al 85% y NH₄OAc 10 mM (ac) al 15% como el sistema eluyente. El □-anómero eluyó primero. For-(6'-metoxirham)-I: espuma incolora; RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 4,94 (s, 1H, H-1'), 4,50 (m, 1H, H-1"). For-(6''-metoxi-□-rham)-I espuma incolora; RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) δ 4,42 (s, 1H, H-1').

Esquema G. Reordenamientos de tipo Claisen de 24-hidroxi-butenil-espinosinas.

El alcohol alílico de la cadena lateral de las 24-hidroxi-butenil-espinosinas sufren rápidamente un reordenamiento de tipo Claisen cuando se tratan con N,N-dialquilacetamida dialquilacetales o trialquil-ortoacetatos bajo condiciones apropiadas.

Esquema G

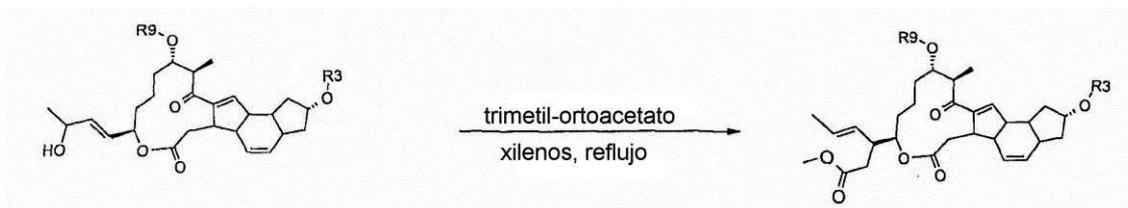
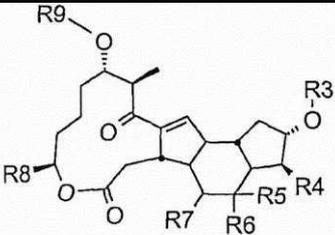
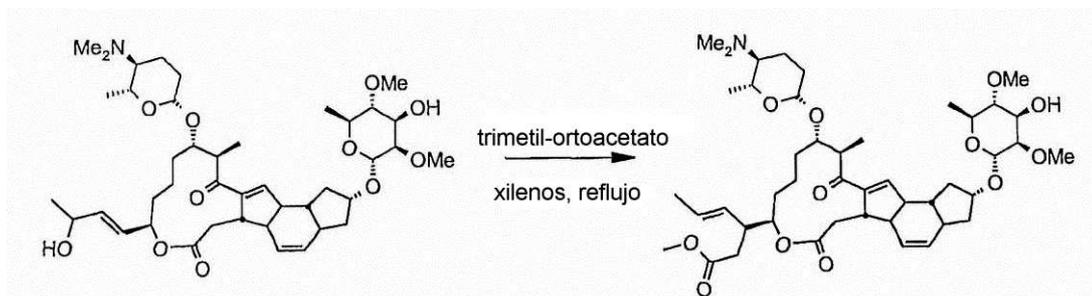


Tabla G. Ejemplos de compuestos que se pueden obtener siguiendo el Esquema G

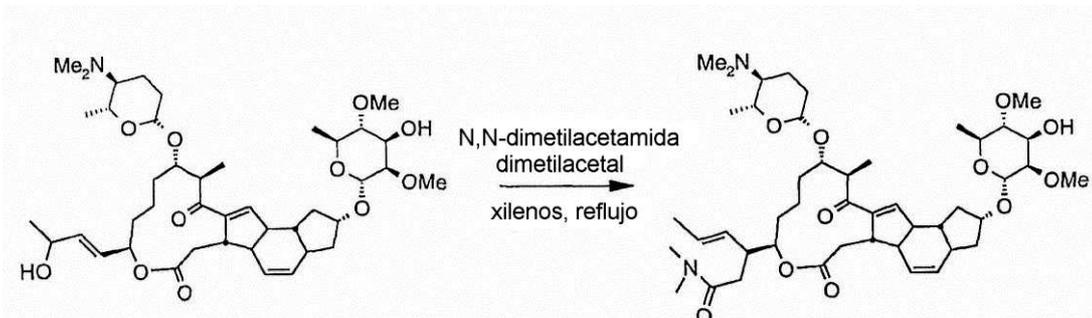
									
Comp.nº	MP*	fórmula	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
G1	45	1A	(3c)	H	H	Doble enlace		CH ₃ CH=CHCH(CH ₂ CO ₂ Me)-	(9a)
G2	45	1A	(3c)	H	H	Doble enlace		CH ₃ CH=CHCH(CH ₂ (O)NMe ₂)-	(9a)
MP*= material de partida									

Ejemplo 21. Síntesis de (Compuesto G1).



5 Sobre una solución de 24-hidroxi-for-(3'-O-desmetil-rham)-I (Compuesto 45) (50 mg, 0,07 mmol) en xilenos (0,26 mL) se añadió trimetilortoacetato (0,126 mL, 0,987 mmol). La solución se calentó a 190°C (temperatura del baño) durante 1h. La solución enfriada se cromatografió (gel de sílice), eluyendo con un gradiente $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1-3%) para dar 24 mg del compuesto G1 como una espuma transparente marrón. M.S. Ion M+1 a 817,3, RMN \square 5,58-5,02 (m, 2H, 23-24-CH), 3,62 (s, 3H, CO_2CH_3).

10 Ejemplo 22. Síntesis de (Compuesto G2).



15 Sobre una solución de 24-hidroxi-for-(3'-O-desmetil-rham)-I (Compuesto 45) (25 mg, 0,033 mmol) en xilenos (0,131 mL) se añadió N,N-dimetil-acetamida-dimetilacetato (0,020 mL, 0,13 mmol). La solución se calentó a 145°C (temperatura del baño) durante 10 min. La solución enfriada se cromatografió (gel de sílice), eluyendo con un gradiente $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1-5%) para dar 19 mg del compuesto G2 como un polvo blanco. M.S. Ion M+1 a 830,4, RMN \square 5,55-5,25 (m, 2H, 23-24-CH), 2,96 (s, 3H, NCH_3), 2,90 (s, 3H, NCH_3).

20 Los compuestos reivindicados en este texto incluyen todos los isómeros y cualquier sal de adición de ácidos de los compuestos y sus isómeros.

25 Los compuestos reivindicados en este texto existen como diferentes isómeros diastereoisoméricos. Ya que hay varios centros estereogénicos, se espera que los isómeros diastereoisoméricos tengan utilidad como insecticidas. Aunque algunos isómeros diastereoisoméricos pueden ser más eficaces que otros, todos los isómeros diastereoisoméricos son equivalentes a la invención reclamada.

30 Las sales de adición de ácidos de los compuestos descritos en este texto, cuando sea posible, son todos útiles para producir productos agrícolas. Estas sales son útiles, por ejemplo, para separar y purificar los compuestos de Fórmula (1A). Además, algunas de estas sales pueden haber aumentado su solubilidad en agua. Las sales de adición de ácidos pueden prepararse a partir de los compuestos descritos en la Fórmula (1A) donde R^9 es una molécula de azúcar que contiene un nitrógeno básico como una forosamina. Las sales de los compuestos se preparan usando una tecnología estándar para preparar sales que son bien conocidas en los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácidos que son particularmente útiles incluyen, sin ser limitantes, sales formadas mediante reacciones estándares con ambos ácidos inorgánicos y orgánicos como ácidos sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, cólico, pamoico, mícico, glutámico, canfórico, glutárico, glicólico, ftálico, tartárico, fórmico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, picríco, benzoico, cinámico y ácidos similares.

35 Actividad insecticida y miticida

40 Los compuestos de fórmulas (1B) y (2B) (es decir compuestos de Fórmula (1A) y (2A) compuestos donde R^9 es un resto de azúcar) son útiles para el control de insectos y ácaros. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención está dirigido a métodos para inhibir un insecto o ácaro que comprende la aplicación en el locus del insecto o ácaro una cantidad que inhibe los insectos o ácaro de un compuesto de Fórmula (1B) y (2B), siempre que el compuesto no se aplica a un animal vivo.

45 El "locus" del insecto o ácaro se refiere al entorno donde vive el insecto o ácaro o donde estén presentes sus huevos, incluyendo el aire que lo rodea, la comida que come, u los objetos con los que están en contacto. Por ejemplo, los insectos o

ácaros que ingieren plantas pueden controlarse al aplicar el compuesto activo sobre partes de la planta que comen o colonizan los insectos o ácaros, particularmente el follaje.

Mediante la expresión "inhibición de un insecto o ácaro" significa que existe una disminución del número de insectos o ácaros vivos o una disminución del número de huevos. La extensión de la reducción conseguida por un compuesto depende, por supuesto, de la tasa de aplicación del compuesto, el compuesto particular usado, y de la especie diana de insecto o ácaro. Al menos se debería usar una cantidad que inactiva un insecto o inactiva un ácaro. Por "cantidad inactivante" se entiende que una cantidad de compuesto se usa para causar una reducción medible en la población del insecto o ácaro tratada. Típicamente se usa de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm (ó 0,01 a 1 kg/acre) de compuesto.

Los compuestos muestran una actividad frente a un número de insectos y ácaros. Más específicamente, los compuestos muestran actividad frente a miembros de los insectos Lepidoptera como el escarabajo de la remolacha, oruga del tabaco, polilla del manzano, y la oruga de la col. Otros miembros típicos de este orden incluyen el cogollero africano, oruga cortadora, polillas de la ropa, polilla india de la harina, gusano enrollador de la hoja, gusano del maíz, gusano del algodón, oruga taladradora europeo del maíz, pequeña mariposa de la col, gusano rosado del algodonoero, oruga del bolsón, oruga de tienda del este, gusano del césped, y oruga militar tardía.

Los compuestos muestran también actividad frente a miembros del orden Coleoptera (escarabajos y gorgojos como el escarabajo de la patata de Colorado, escarabajos de rayas y de manchas de las curcubitáceas, escarabajo japonés, y gorgojo del algodón) y Diptera (las moscas verdaderas y la mosca doméstica, mosquitos, moscas de la fruta, moscas de los establos y de los cuernos, y minadores de la hoja)

Los compuestos muestran también actividad frente a miembros del orden Hemiptera (hemípteros como chinches de las plantas, chinches apestosas, y chinches de los cereales), Homoptera (como los áfidos, saltahojas, planthoppers, moscas blancas, cochinillas, y cochinillas de la harina), Thysanoptera (trips), Orthoptera (como cucarachas, saltamontes, y grillos), Siphonaptera (pulgas), Isoptera (termitas), y miembros de Hymenoptera orden Formicidae (hormigas).

Los compuestos muestran también actividad frente al ácaro de dos manchas, que es un miembro de los Arácnidos del orden Acarina. Otros miembros típicos de este orden incluyen parásitos de plantas como la araña roja de los cítricos, araña roja europea, ácaro plano de los cítricos, y parásitos de animales como el ácaro de la sarna, ácaro de la roña, ácaro de la sarna ovina, ácaro de las gallinas, ácaro de las escamas de las patas, ácaro del desplume y ácaro folicular del perro.

Las plagas de artrópodos representativos específicos que pueden ser controlados mediante los compuestos presentes incluyen los siguientes: *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Amblyomma maculatum* (garrapata de la costa del Golfo), *Argas persicus* (garrapata de las gallinas), *Boophilus microplus* (garrapata de los bovinos), *Chorioptes* spp. (ácaro de la sarna), *Demodex bovis* (ácaro folicular de los bovinos), *Demodex canis* (ácaro folicular del perro), *Dermacentor andersoni* (garrapata de bosque de las Montañas Rocosas), *Dermacentor variabilis* (garrapata Americana del perro), *Dermanyssus gallinae* (ácaro de las gallinas), *Ixodes ricinus* (garrapata común), *Knemidokoptes gallinae* (ácaro del desplume), *Knemidokoptes mutans* (ácaro de las escamas de las patas), *Otobius megnini* (garrapata de oreja), *Psoroptes equi* (ácaro de la roña), *Psoroptes ovis* (ácaro de la roña), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marron del perro), *Sarcoptes scabiei* (ácaro de la sarna), *Aedes* (mosquitos), *Anopheles* (mosquitos), *Culex* (mosquitos), *Culiseta*, *Bovicola bovis* (piojo masticador de los bovinos), *Callitroga homnivorax* (moscarda), *Chrysops* spp. (mosca del venado), *Cimex lectularius* (chinche de las camas), *Cochliomyia* spp. (gusano barrenador), *Ctenocephalides canis* (pulga del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), *Culicoides* spp. (mosquitos, flebotomos, moscas picadoras, o jejenes), *Damalinia ovis* (piojo masticador del pelo de las ovejas), *Dermatobia* spp. (rezno), *Gasterophilus haemorrhoidalis* (mosca de la nariz), *Gasterophilus intestinalis* (mosca común del caballo), *Gasterophilus nasalis* (mosca de la garganta), *Glossina* spp. (mosca tsetse), *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos, mosca del búfalo), *Haematopinus asini* (piojo del caballo), *Haematopinus eurytenuis* (piojo del ganado de nariz corta), *Haematopinus ovillus* (piojo del cuerpo), *Haematopinus suis* (piojo del cerdo), *Hydrotaea irritans* (mosca de la cabeza), *Hypoderma bovis* (mosca zumbadora), *Hypoderma lineatum* (mosca de los talones), *Linognathus ovillus* (piojo corporal), *Linognathus pedalis* (piojo del pie), *Linognathus vituli* (piojo de nariz larga del ganado), *Lucilia* spp. (larva de mosca), *Melophagus ovinus* (melófago ovino), *Musca* spp. (mosca doméstica, mosca de cara), *Oestrus ovis* (mosca de la nariz), *Pediculus* spp. (piojo), *Phlebotomus* spp. (flebotomo), *Phormia regina* (moscarda), *Psorophora* spp. (mosquito), *Pthirus* spp. (piojo), *Reduvius* spp. (chinche asesino), *Simulium* spp. (mosca negra), *Solenopotes capillatus* (piojo pequeño azul del ganado), *Stomoxys calcitrans* (mosca del establo), *Tabanus* spp. (mosca de los caballos), *Tenebrio* spp. (gusanos de la harina), *Triatoma* spp. (chinches besucones).

En una realización preferida, la presente invención está dirigida a un método para inhibir un insecto sensible del orden Lepidoptera que comprende la aplicación a una planta de una cantidad eficaz inactivante del insecto de un compuesto de fórmula (1B) o (2B) según la presente invención. Otra realización preferida de la invención está dirigida a un compuesto para uso en un método para inhibir tábanos del orden Diptera en animales que comprende la administración de una cantidad eficaz para inhibir la plaga de un compuesto de fórmula (1B) o (2B) oralmente, parenteralmente, o tópicamente a un animal. Otra realización preferida de la invención está dirigida a un método para inhibir ácaros del orden Acarida que comprende la aplicación en el locus del ácaro de una cantidad inactivante del ácaro de un compuesto de fórmula (1B) o (2B), siempre que el compuesto no se aplica sobre un animal vivo.

Prueba con insectos

A. Ensayo de alimentación del gusano del tabaco (*Heliothis virescens*).

5 Para comparar las actividades insecticidas de los compuestos de la invención frente a las fases secundarias larvianas de *Heliothis virescens*, se usó un bioensayo de hojas sumergidas. Las hojas cotiledón de algodón se sumergieron en una solución para ensayo preparada con el compuesto disuelto en acetona:agua Millipore (2:1) en unas relaciones de 400 ppm a 1,56 ppm. Cada cotiledón se situó individualmente sobre la parte superior de una bola de algodón humedecido (agua destilada) en el fondo de un cuenco de plástico de 1 oz y se dejó secar (1 hora). Después de secar, se colocó una larva de *Heliothis virescens* en fase secundaria criada en laboratorio (peso medio 15 mg) sobre la hoja tratada y el cuenco se selló con una tapa, y se mantuvo a 27°C durante cuatro días. El porcentaje de mortalidad se determinó al final del periodo de permanencia. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

B. Ensayo tóxico del gusano del tabaco (*Heliothis virescens*).

15 Se generó una medida adicional de las actividades insecticidas relativas de los compuestos de la invención al usar una solución en acetona de 1ug/uL de cada compuesto aplicada 1ug/larva de *Heliothis virescens* criada en laboratorio (peso medio 22 mg). Cada compuesto se aplicó a lo largo del dorso de cada seis larvas. Las larvas tratadas se mantuvieron luego durante dos días a 21°C, en placas de cultivo de plástico de seis pocillos HR 60%. Se suministró a cada larva con una dieta de 1 cm³ para lepidóptera basada en agar para su sustento durante el intervalo de post-exposición de dos días. El porcentaje de mortalidad se determinó al final de un periodo de dos días. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

C. Ensayo del pulgón del algodón (*Aphis gossypii*)

25 También se evaluaron las actividades insecticidas de los compuestos de la invención frente a los pulgones del algodón (*Aphis gossypii*) tal como sigue. Las semillas de calabaza de verano de cuello curvo en el estadio de cotiledón expandido se podaron hasta un solo cotiledón y se infestaron con pulgones del algodón 16-24 horas antes de la aplicación del material para ensayo transfiriendo el corte de follaje infestado de una colonia almacenada. Inmediatamente antes de la aplicación por pulverización del material para ensayo, el follaje transferido se retiró de las plantas de calabaza. El material para ensayo se disolvió a 1 mg/ml en acetona:alcohol 90:10, luego se diluyó en agua que contenía 0,05% de Tween 20 (monolaurato de polietileno de sorbitán (20)) para dar una solución para ensayo de una concentración de 50 ppm. Las plantas se pulverizaron con la solución para ensayo usando un atomizador a 17 psi. Se recubrieron ambas superficies de los cotiledones hasta escorrentía, y luego se dejaron secar. La actividad del compuesto se determinó tres días después del tratamiento. La actividad se evaluó como porcentaje basado en el número de pulgones presentes en las plantas pulverizadas con el disolvente solamente.

35 Tabla 2. Actividad de espinosinas frente a los bioensayos de alimentación y tópicos de *Heliothis virescens* (oruga del tabaco) y bioensayo del *Aphis gossypii* (pulgón del algodón)

Compuesto	Pico control del espectro de masas (o M+1)	Alimentación de la oruga del tabaco (96 h)		Tópico de la oruga del tabaco (48 h)		Mortalidad del pulgón del algodón (72h)	
		Tasa (ppm)	Mortalidad (%)	Tasa (□g/larva)	Mortalidad (%)	Tasa (ppm)	Mortalidad (%)
A1	772,5	1,56	100			50	87
A2	772,5	1,56	100	1	100	50	97
A3				1	67		
A4		400	100			50	99
A5	790,5	400	100			50	53
A6	786,5			1	100	50	54
A14	748,4			1	83	50	92
A15	777,4	6,25	100			50	100
A16	790,4	6,25	100			50	100
A17	804,4	6,25	10	1	100	50	100
A18	818,3	1,56	20	1	33	50	91
A19	816,4	400	100			50	99
A20	844,4	400	100			50	99
A21	873,4	400	100			50	59
A22	774,4	400	100			50	99
A23	788,4	400	100			50	100
A24	802,4	400	100			50	99
A25	806,2			1	83	50	79
A26	747,4			1	83	50	89
A27	845,4			1	100	50	33
A28	858	400	100			50	48
B2	790,7			1	83	50	97
B3	763,2	6,25	100	1	100	50	53
B3/B4, 2:1	763,02	1,56	100			50	98
B3/B7, 1:1						50	97

B5	776,4					50	96
B6	778,5			1	100	50	94
B11	746,3						
B12	748,4	600	100				
B13							
B14							
B15							
B16	776,3						
B17	778,3			1	17	50	11
C1	774,9	400	100			50	95
D1	772,5			1	83		
D2	786,4					50	50
D4	772	400	100			50	92
D5	786,3	400	100			50	92

Composiciones insecticidas

- Los compuestos de fórmula (1B) o (2B) se aplican en forma de composiciones, que también son una parte de esta invención. Estas composiciones comprenden una cantidad inactivante de insectos o ácaros de un compuesto de fórmula (1B) o (2B) en un vehículo inerte aceptable fitológicamente. El componente activo, el compuesto de fórmula (1B) o (2B), puede estar presente como un compuesto único de fórmula (1B) o (2B), una mezcla de dos o más compuestos de fórmula (1B) o (2B) o una mezcla de cualquiera de los compuestos de fórmula (1B) o (2B) junto con la porción seca del medio de fermentación en el que se produce.
- 5 Las composiciones se preparan según los procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica de control de plagas o agrícola, pero que son nuevas e importantes debido a la presencia de uno o más de los compuestos de esta invención. Las composiciones pueden ser formulaciones concentradas, que están dispersas en agua o pueden estar en forma de un polvo, cebo, o formulación granular usada sin tratamiento adicional.
- 10 Las dispersiones en las que se utilizan los compuestos o material seco crudo son típicamente suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos o material crudo. Las formulaciones emulsionables o suspensión en agua o solubles en agua son bien sólidas, polvos humectables, o líquidos, conocidas como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables pueden ser aglomerados o compactos para formar gránulos dispersables en agua. Estos gránulos comprenden mezclas de compuesto o material seco crudo, vehículos inertes y tensioactivos. La concentración del compuesto o material seco crudo está típicamente entre aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso. El vehículo inerte es típicamente arcillas atapulgita, arcillas montmorillonita y las tierras diatomeas o silicatos purificados.
- 15 Los tensioactivos comprenden típicamente aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo humectable, donde los tensioactivos son típicamente ligninas sulfonadas, naftaleno-sulfonatos condensados, los naftaleno-sulfonatos, alquil-bencenosulfonatos, alquilsulfonatos o tensioactivos no iónicos como aductos de óxido de etileno o alquifenoles o sus mezclas.
- 20 Los concentrados emulsionables de los compuestos reivindicados están típicamente en un intervalo entre aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos de compuesto por litro de líquido, equivalente a aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, disuelto en un vehículo inerte que es una mezcla de un disolvente inmiscible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos incluyen orgánicos como xilenos, y fracciones de petróleo como porciones de petróleo naftalénicas de alto punto de ebullición y porciones olefinicas que incluyen nafta pesado y aromático. Se pueden usar otros orgánicos como disolventes terpénicos-derivados de rosin, cetonas alifáticas como ciclohexanona y alcoholes complejos. Los emulsionantes para concentrados emulsionables son típicamente tensioactivos mezclados iónicos y/o no iónicos como aquellos mencionados en este texto o sus equivalentes.
- 25 Los suspensiones acuosas pueden prepararse conteniendo compuestos insolubles en agua de esta invención, donde los compuestos están dispersos en un vehículo acuoso en una concentración típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan al moler finamente el compuesto y mezclarlo vigorosamente en un vehículo de agua, tensioactivos, y dispersantes como se ha discutido en este texto. Los ingredientes inertes como sales inorgánicas y sintéticas o gomas naturales pueden emplearse también para aumentar la densidad y/o viscosidad del vehículo acuoso como se desea.
- 30 Los fluidos precipitados pueden prepararse al disolver la molécula activa en un disolvente miscible en agua y tensioactivos o polímeros activos en superficie. Cuando estas formulaciones se mezclan con agua, el compuesto activo precipita, controlando el tensioactivo el tamaño micro-cristalino del precipitado resultante. El tamaño del cristal puede controlarse mediante la selección de un polímero específico y mezclas de tensioactivos.
- 35 Los compuestos pueden aplicarse también como una composición granular que se aplica sobre un suelo. La composición granular contiene típicamente entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del compuesto de fórmula (1B) y (2B). El compuesto se dispersa en un vehículo inerte que es típicamente arcilla o una sustancia equivalente. Generalmente,
- 50

las composiciones granulares se preparan al disolver el compuesto en un disolvente adecuado y se aplica a un vehículo granular que se ha formado previamente en un tamaño de partícula deseable. El tamaño de partícula está típicamente entre aproximadamente 0,5 mm a 3 mm. Las composiciones granulares pueden prepararse también formando una masa o pasta del vehículo y compuesto, secando la mezcla combinada, y triturando la masa o pasta hasta el tamaño de partícula deseado.

5 También se pueden combinar los compuestos con un disolvente orgánico apropiado. El disolvente orgánico es típicamente un aceite de petróleo suave que se usa ampliamente en la industria agrícola. Estas combinaciones se usan típicamente como un pulverizado. Más típicamente, los compuestos se aplican como una dispersión en un vehículo líquido, donde el vehículo líquido es agua. Los compuestos pueden aplicarse también en forma de una composición para aerosol. El compuesto se
10 disuelve en un vehículo inerte, que es una mezcla propelente que genera presión. La composición para aerosol se envasa en un contenedor, donde la mezcla se dispersa a través de una válvula de atomización. Las mezclas propelentes contienen bien halocarburos de bajo punto de ebullición, que pueden mezclarse con disolventes orgánicos o suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

15 La cantidad del compuesto aplicado sobre los locus de los insectos y ácaros no es crítica y pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Generalmente, las concentraciones de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 5000 ppm de compuestos de fórmula (1B) y (2B) proporcionan el control deseado. Para cultivos como soja y algodón, la tasa de aplicación es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1kg/ha, donde el compuesto se aplica en una formulación para pulverización de 5 a 50 gal/A. Los compuestos pueden aplicarse a cualquier locus ocupado por un insecto o ácaro. Tal locus
20 típicamente es un cultivo de algodón, soja y de hortaliza, árboles frutales y de frutos secos, viñas, casas y plantas ornamentales.

La acción de las composiciones según la invención puede ser ampliada considerablemente al añadir otros ingredientes activos por ejemplo, insecticidas, acaricidas, y/o nematocidas. Por ejemplo, uno o más de los siguientes compuestos puede
25 combinarse adecuadamente con los compuestos de la invención:

Compuestos organofosforados como acefato, azinfos-metil, cadusafos, cloretoxifos, clorpirifos, cumafós, dematon, demeton-S-metil, diazinon, diclorvos, dimetoato, EPN, erthoate, etoprofos, etrimfos, fenamifos, fenitrotrion, fensulfotion, fention, fonofos, formotion, fostiazato, heptenofos, malation, metamidofos, paration-metil, mevinfos, monocrotofos, paration, forato, fosalona, fosmet, fosfamidon, fosfocarb, foxim, profenofos, propafos, propetanfos, protiofos, pirimifos-metil, pirimifos-etil, quinalfos, sulprofos; tebupirifos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiafenox, tiometon, triazofos, y triclorfon, , carbamatos tal como aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, BPMC, butoxicarboxim, carbaril, carbofurano, carbosulfano, cloetocarb, etiofencarb, fenobucarb, furatiocarb, metiocarb, isoprocarb, metomil, oxamil, pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, y tiofurox, piretroides como acrinatrin, alletrin, beta-ciflutrina, bifentrin, bioresmetrin, ciflutrin; cihalotrina; lambda-cihalotrina; gamma-cihalotrina, cipermetrin; alfa-cipermetrin; zeta-cipermetrin; deltametrin, esfenvalerato, fenvalerato, fenflutrin, fenpropatrin, flucitrinato, flumetrin, fluvalinato, tau-fluvalinato, halfenprox, permetrin, protrifenbuto, resmetrin, silafluofen, teflutrin, tetrametrin, tralometrin, piretroides seguros para el
30 pescado por ejemplo etofenprox, piretrina natural, tetrametrin, s-bioaletrina, fenflutrin y praletrin, acilureas, otros tipos de reguladores del crecimiento de insectos y hormona de insectos

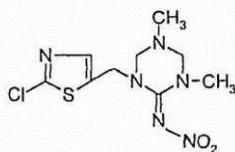
35 Análogos como buprofezin, cromfenozida, clorfluazuron, diflubenzuron, fenoxicarb, flufenoxuron, halofenozid, hexaflumuron, hidropreno, leufenuron, metopreno, metoxifenozida, novaluron, piriproxifen, teflubenzuron y tebufenozid, N-[3,5-dicloro-2-fluoro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)fenil]-N'(2,6-difluorobenzoil)urea,

neonicotinoides y otros nicotínicos como acetamiprid, AKD-1022, cartap, TI-435, clotianidina, MTI-446, dinotefuran, imidacloprid, nicotina, nitenpiram, tiametoxam, tiacloprid, macrólidos como avermectins, milbemycins,

45 o espinosinas por ejemplo como abamectina, ivermectina, milbemicina, emamectina benzoato y spinosad, y otros compuestos o activos insecticidas, acaricidas, molluscicidal y nematocidas como aldrina, amitraz, azadiractin, azociclotina, bifenazato, bromopropilato, clordimeform, chlorfenapir, clofentezine, clorobenzilato, clordan, cihexatina, ciromazina, DDT, dicofol, dieldrin, DNOC, endosulfan, etoxazol, fenazaquin, óxido de fenbutatin, fenproximato, beta-fenpiroximato, fipronil, flubenzimina, hexitiazox, IKI-220, indoxacarb, lindano, metiocarb, metaldehido, metoxiclor, neem, petróleo y aceites vegetales, piridaben, pimetrozina, pirimidifen, rotenona, S-1812, S-9539, spirodiclofen, azufre, tebufenpirad, tetradifon, triazamato, un extracto activo contra insectos a partir de una planta;

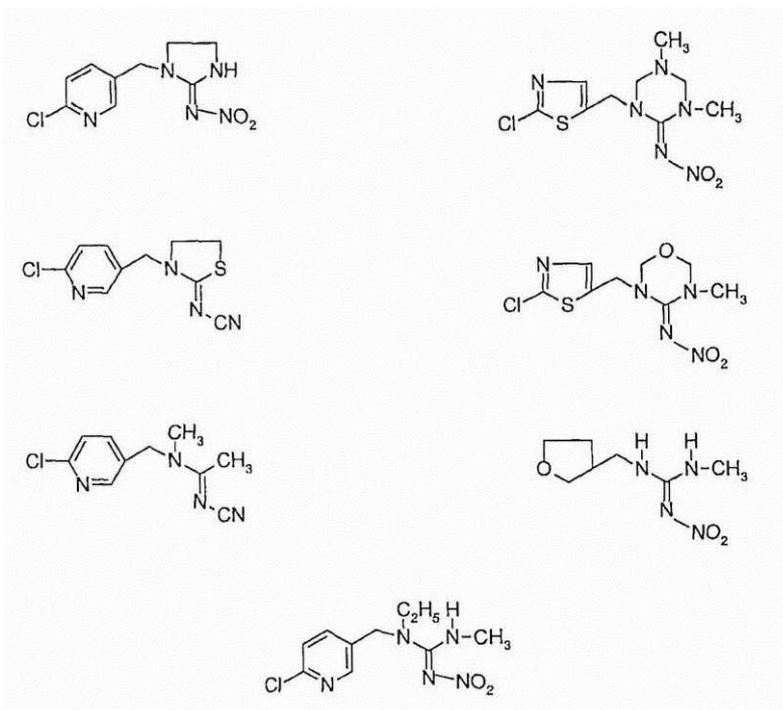
50 una preparación que contiene nematodos activos frente a insectos, una preparación que se obtiene a partir de *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, a virus de la polihedrosis nuclear, u otro organismo similar modificado genéticamente o nativo, al igual que agente sinérgicos como butóxido de piperonilo, sesamax, safroxan y dodecil-imidazol, y fagoestimulantes como cucurbitacin, azúcares y Coax.

El documento WO 00/56156 sobre "Synergistic Insecticide Mixtures" describe el uso de ciertos compuestos espinosinas conocidos previamente en combinación con agonistas o antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina para controlar plagas de animales. Los ejemplos particularmente preferidos de tales compuestos son imidacloprid, acetamiprid, tiametoxam,
60 nitenpiram, clotiamidin, dinotefurano, tiaclopirid, y el compuesto



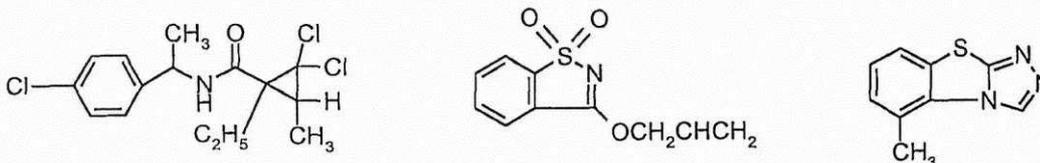
Las mezclas de los agonistas y antagonistas anteriores de receptores nicotínicos de acetilcolina con los compuestos butenil-espinosina sintéticos de fórmulas (1B) o (2B) son útiles de un modo similar para controlar plagas de animales.

- 5 El documento WO 00/35282 sobre "Combination of Active Ingredients" describe el uso de spinosad en combinación con A) un compuesto activo fungicida de las series que consisten en benomil, tiofanato-metil, acibenzolar, flutolanil, furametpir, fumoxadona, mealaxil, mefluoxam, azoxistrobina, metominostrobin, capropamide, diclocimet, triciclazol, y orizemato, y B) un compuesto activo insecticida de la serie que consiste en



- 10 para controlar insectos y hongos. Las mezclas análogas en las que se sustituye un compuesto butenil-espinosina sintético de fórmula (1B) o (2B) por spinosad son útiles de un modo similar para controlar insectos y hongos.

El documento WO 00/35286 sobre "Combinations of Active Ingredients" describe el uso de una combinación de spinosad con A) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en



- 15 y B) 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-N-nitro-2-imidazolidinimina para controlar plagas de animales y hongos. Las mezclas análogas en las que se sustituye un compuesto butenil-espinosina sintético de fórmula (1B) o (2B) por spinosad son útiles de un modo similar para controlar plagas de animales y hongos.

- 20 El documento WO 99/60856 sobre "Use of Spinosynes as Soil Insecticides" describe el uso de ciertas espinosinas conocidas previamente para tratar semillas y para aplicación sobre plantas a través del suelo o por irrigación para controlar insectos. Los compuestos butenil-espinosina sintéticos de fórmula (1B) y (2B) pueden usarse de un modo similar para tratar semillas y para aplicación sobre plantas a través del suelo o por irrigación para controlar insectos.

- 25 El documento WO 99/33343 sobre "Use of Macolides in Pest Control" describe el uso de espinosinas para controlar plagas en cultivos transgénicos, el uso de espinosinas para proteger el material de propagación de las plantas y los órganos de plantas formados después del ataque de las plagas y el uso de espinosinas para controlar las plagas de la madera y moluscos. Los compuestos butenil-espinosina sintéticos de la presente invención pueden usarse también para estos propósitos.

Utilidad para la salud animal

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también para el tratamiento de animales para controlar artrópodos, es decir, insectos y arácnidos, que son plagas de animales. Estas plagas de artrópodos atacan típicamente sus huéspedes sobre la superficie externa ("ecto"); agentes que controlan tales plagas son referidos como "ectoparasiticidas".

5 Todos los animales son susceptibles de ser atacados por tales plagas, por lo que los problemas son más severos entre los huéspedes vertebrados. Los seres humanos son potenciales huéspedes para muchos parásitos, y en áreas tropicales y en áreas con una higiene mínima, las infecciones parasitarias son un problema regular en la práctica médica. También están altamente sometidos al ataque de parásitos numerosos animales del ganado, como el ganado bovino, ganado ovino, cerdos, cabras, búfalo, búfalo acuático, ciervos, conejos, pollos, pavos, patos, gansos, avestruz, y similar. Los caballos y otros
10 animales para el ocio están sometidos al ataque parasitario, como son el visón y otros animales criados por su piel, y ratas, ratones y otros animales usados en laboratorios de investigación. Los animales de compañía como los perros y gatos están altamente sometidos a ataques de parásitos, y debido a su estrecha relación con el ser humano, tales parásitos causan problemas para los seres humanos con los que se asocian. El pescado, crustáceos, y otras especies acuáticas también están sujetas a ataques de parásitos. En resumen, el parasitismo implica como huéspedes esencialmente toda la variedad de
15 animales.

El daño económico de infestaciones ectoparasitarias es grande. En el ámbito del ganado, los animales sufren de eficacia alimentaria y proporciones de crecimiento reducidas. La producción de leche y lana se ve afectada, y esto es un daño para las plumas, pieles y cueros. Los animales se hacen sensibles a infecciones microbianas secundarias y a ataques de parásitos
20 adicionales. Los ectoparásitos causan también considerables molestias incluso cuando no son severamente perjudiciales para la salud y la producción.

Aunque se usan una cantidad de parasiticidas, sufren de una diversidad de problemas, incluyendo un espectro limitado de actividad, toxicidad medioambiental, la necesidad de un tratamiento repetido, y, en muchos casos, la resistencia a ectoparásitos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos ectoparasiticidas.
25

Los compuestos de fórmula (1B) y (2B) proporcionan una nueva herramienta en el arsenal para el control de ectoparásitos. En esta realización, la presente invención está dirigida a un método para inhibir o matar una plaga de artrópodos sobre una animal huésped, que comprende el poner en contacto la plaga con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente
30 invención.

Los compuestos de fórmula (1B) y (2B) pueden usarse para controlar una amplia variedad de plagas de artrópodos incluidas moscas y larvas de moscas, pulgas, piojos, ácaros y garrapatas. La actividad ectoparasitica de los compuestos se lleva a cabo cuando los compuestos se ponen en contacto con las plagas. El contacto puede ser el huevo, larvas, adulto, u otros estadios de la vida. "Contacto" incluye la ingestión del compuesto por la plaga.
35

Las técnicas para suministrar ectoparasiticidas son bien conocidas por el experto en la técnica. En general, un compuesto presente se aplica sobre la superficie exterior de un animal, donde está en contacto con las plagas ya presente en el huésped al igual que aquellos que llegan al cuerpo del huésped dentro del periodo de eficacia del compuesto. Típicamente, el compuesto se formula en una formulación líquida que se pulveriza sobre la superficie del animal o se vierte sobre la superficie del animal. Otro tratamiento convencional es una "inmersión", donde el ganado es tratado al ser inmerso sustancialmente en una solución diluida de un ectoparasitica. Para algunos huéspedes y plagas, la formulación puede ser un polvo, que se espolvorea sobre el huésped, o un champú o crema que se emplea en el baño del animal. También se emplean collares para gatos y perros como medio para suministrar un ectoparasitica directamente sobre la superficie del animal.
40
45

En otra realización, los compuestos de la invención pueden suministrarse sobre animales usando placas para orejas, un método descrito en el documento US 4 265 876.

En otra técnica, un ectoparasitica se aplica sobre localizaciones frecuentadas por animales, de modo que las plagas se ponen en contacto por lo tanto, con el compuesto incluso como una aplicación directa sobre el huésped. La aplicación sobre la cama de las mascotas es bien conocida, al igual que la aplicación sobre las alfombras. Para el ganado, los sacos de polvo son bien conocidos. Estos se posicionan en una puerta de entrada por donde inevitablemente se frota el ganado contra el saco y las plagas están en contacto con el presente compuesto.
50

Ya en otra realización, los presentes compuestos pueden usarse para controlar insectos y arácnidos que son plagas en las heces del ganado y otros animales. En esta realización, los compuestos se administran oralmente y los compuestos viajan a través del tracto intestinal y emergen en las heces. El control de las plagas en las heces protege indirectamente los animales de las plagas.
55

Los compuestos se formulan para uso como ectoparasiticidas de manera conocida por los expertos en la técnica. En general, una formulación incluirá un compuesto de la presente invención y uno o más adyuvantes fisiológicamente aceptables. Las formulaciones incluyen versiones concentradas, en las que el agente activo presente está presente en una concentración de 0,001 a 98,0 por ciento, siendo el contenido restante vehículos fisiológicamente aceptables. Tales formulaciones, especialmente aquellas con menos de 50 por ciento del presente compuesto, puede usarse algunas veces directamente pero estas formulaciones pueden diluirse también con otros vehículos fisiológicamente aceptables para formar formulaciones de
60
65

tratamiento más diluidas. Estas últimas formulaciones pueden incluir el agente activo en concentraciones menores de 0,001 a 0,1 por ciento.

Utilidad farmacéutica humana

5 Los compuestos de la invención son útiles también como compuestos farmacéuticos para seres humanos para controlar parásitos, por ejemplo, piojos. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, en las formulaciones para controlar piojos que están descritas en el documento WO 00/01347.

10 El Anoplura, o piojo chupador, son parásitos que se encuentran en casi todos los grupos de mamíferos. De las 15 familias reconocidas de Anoplura, dos familias, *Pediculidae* y *Pthiridae*, son especies que se encuentran en seres humanos. El *Pediculus humanus* es la única especie de la familia *Pediculidae* que infesta seres humanos. Esto incluye el piojo de la cabeza, *Pediculus humanus capitis*; y el piojo del cuerpo o la ropa; *Pediculus humanus humanus*, algunas veces denominado *Pediculus corporis*. El piojo cangrejo, *Pthirus pubis*, es una especie distinta y es el único miembro de la familia *Pthiridae* que infesta humanos. Tal como se usa en este texto, la expresión "piojo humano" incluye un miembro de *Pediculus humanus* o *Pthirus pubis*.

15 De acuerdo con esto, en uno de sus aspectos, la invención proporciona formulaciones pediculicidas/ovicidas (anti-piojo) para controlar una infestación por piojo en un ser humano que comprende como ingrediente activo una espinosina, o un derivado aceptable fisiológicamente o sus sales, y un vehículo aceptable fisiológicamente. Especialmente las formulaciones útiles de esta invención son formulaciones para el cuidado del cabello. Especialmente las formulaciones útiles para el cuidado del cabello son champús. La invención proporciona también métodos para usar estas formulaciones para controlar las especies de piojos en seres humanos. Estas formulaciones y métodos controlan piojos de una manera segura, más eficaz que las formulaciones y métodos anti-piojos previamente conocidas.

20 Las formulaciones anti-piojos de esta invención pueden formularse mediante una cantidad de formas. Las formulaciones particularmente útiles son champús, acondicionadores, y lociones del tipo descrito en el documento WO 00/01347.

25 Cuando se usa en una formulación para champú, formulación para acondicionador, o loción el componente de espinosina está presente en un nivel de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%.

Las realizaciones específicas contempladas incluyen:

35 A. una formulación para controlar una infestación por piojo en una ser humano que comprende como un ingrediente activo un compuesto de fórmula (1A) o (2A) donde R⁹ es diferente de H, o un derivado aceptable fisiológicamente o sus sales, y un vehículo aceptable fisiológicamente;

B. una formulación de la realización A que es una formulación para el cuidado del cabello;

C. un champú pediculicidal que comprende:

40 (a) de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% de un compuesto de fórmula (1A) o (2A) donde R⁹ es diferente de H, o un derivado aceptable fisiológicamente o sus sales;

(b) de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% de un tensioactivo sintético;

(c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 7% de una amida; y

(d) agua;

45 D. un champú de la realización C en el que el tensioactivo sintético es aniónico, anfótero, catiónico, zwitteriónico, o no iónico, o una de sus mezclas;

E. un champú de la realización D en el que la amida es monoetanolamida de coco, dietanolamida de coco o una de sus mezclas;

50 F. un champú de la realización D que comprende adicionalmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de un material de silicona no volátil;

G. un champú de la realización F en el que la silicona no volátil es un polialquil-siloxano, polialquilaril-siloxano, copolímero de poliéter-siloxano, o una de sus mezclas, cuya viscosidad es de aproximadamente 100 centipoise a aproximadamente 150 000 000 centipoise a 25°;

55 H. un champú de la realización G que comprende adicionalmente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de un agente de suspensión seleccionado entre el grupo que consiste en materiales anfífilicos cristalinos que tienen estructuras como agujas o plaquetas, materiales poliméricos, arcillas, óxidos de metal pirógeno, y sus mezclas;

I. un champú de la realización H en el que el agente de suspensión es un material anfífilico cristalino seleccionado entre el grupo que consiste en derivados de cadena larga acilo C₁₆-C₂₂, alcanolamida de cadena larga C₁₆-C₂₂ de ácidos grasos, y sus mezclas;

60 J. un champú de la realización I en el que el agente de suspensión es un diéster de etilenglicol;

K. un champú de la realización D en el que la cantidad de una espinosina, o derivado o sus sales, está en un nivel de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1,5%;

L. un método para controlar una infestación por piojo en un ser humano que comprende la administración tópica de una formulación de la realización A sobre un ser humano;

65 M. el método de la realización L en el que la infestación por piojo es *Pediculus humanus capitis*;

N. el método de la realización L en el que la infestación por piojo es *Pediculus humanus humanus*;

O. el método de la realización L en el que la infestación por piojo es *Pthirus pubis*;

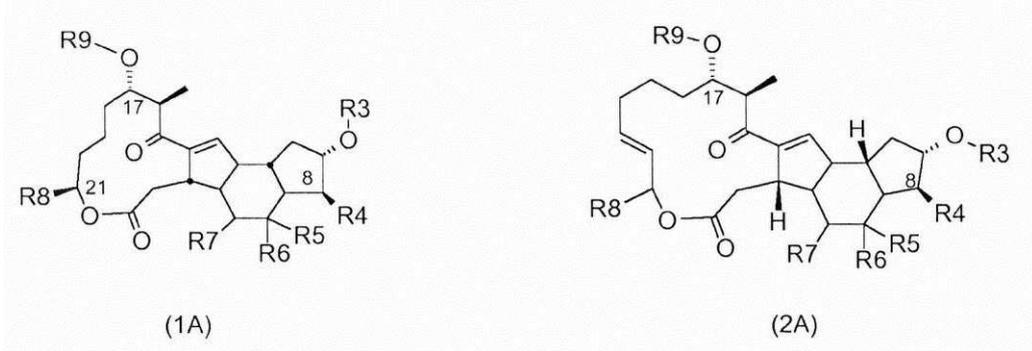
P. un método para tratar el cabello de un ser humano para matar y facilitar la eliminación de piojos y sus huevos que comprende las etapas de:

- 5
- (a) aplicar de aproximadamente 10 g a aproximadamente 30 g de una formulación que comprende un compuesto de fórmula (1A) o (2A) donde R⁹ es diferente de H, o un derivado aceptable fisiológicamente o sus sales, y un vehículo aceptable fisiológicamente para mojar el cabello;
 - (b) utilizar la formulación sobre cabello y el cuero cabelludo;
 - 10 (c) dejar la formulación sobre el cabello y el cuero cabelludo durante aproximadamente 6-10 minutos;
 - (d) retirar la formulación del cabello y el cuero cabelludo mediante enjuagado, con agua;

15 Q. el uso de un compuesto de fórmula (1A) o (2A) donde R⁹ es diferente de H, o un derivado aceptable fisiológicamente o sus sales, o una formulación que contiene cualquier entidad para la fabricación de un medicamento para controlar piojos en un ser humano.

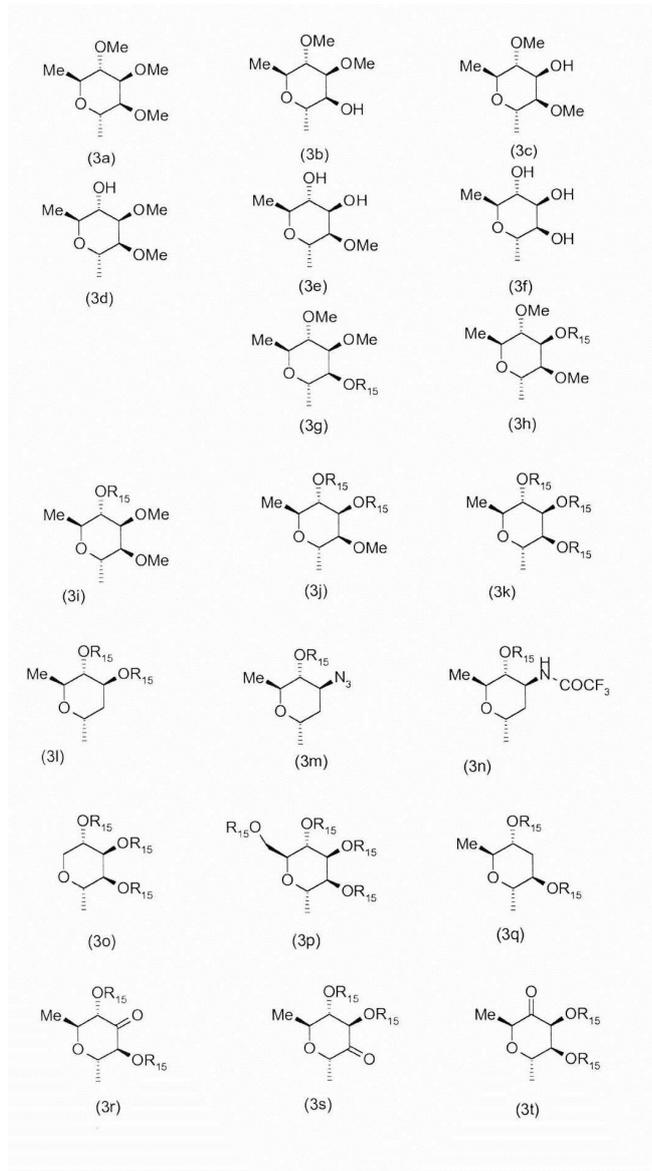
REIVINDICACIONES

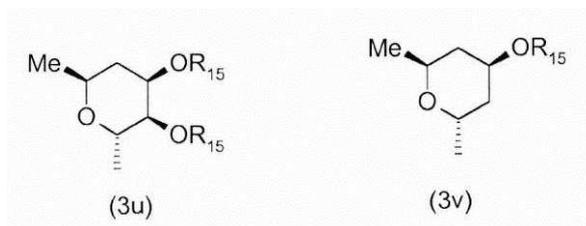
1. Un compuesto de fórmulas (1A) o (2A)



5 donde

R³ es un grupo que tiene una de las siguientes fórmulas (3a) a (3v)

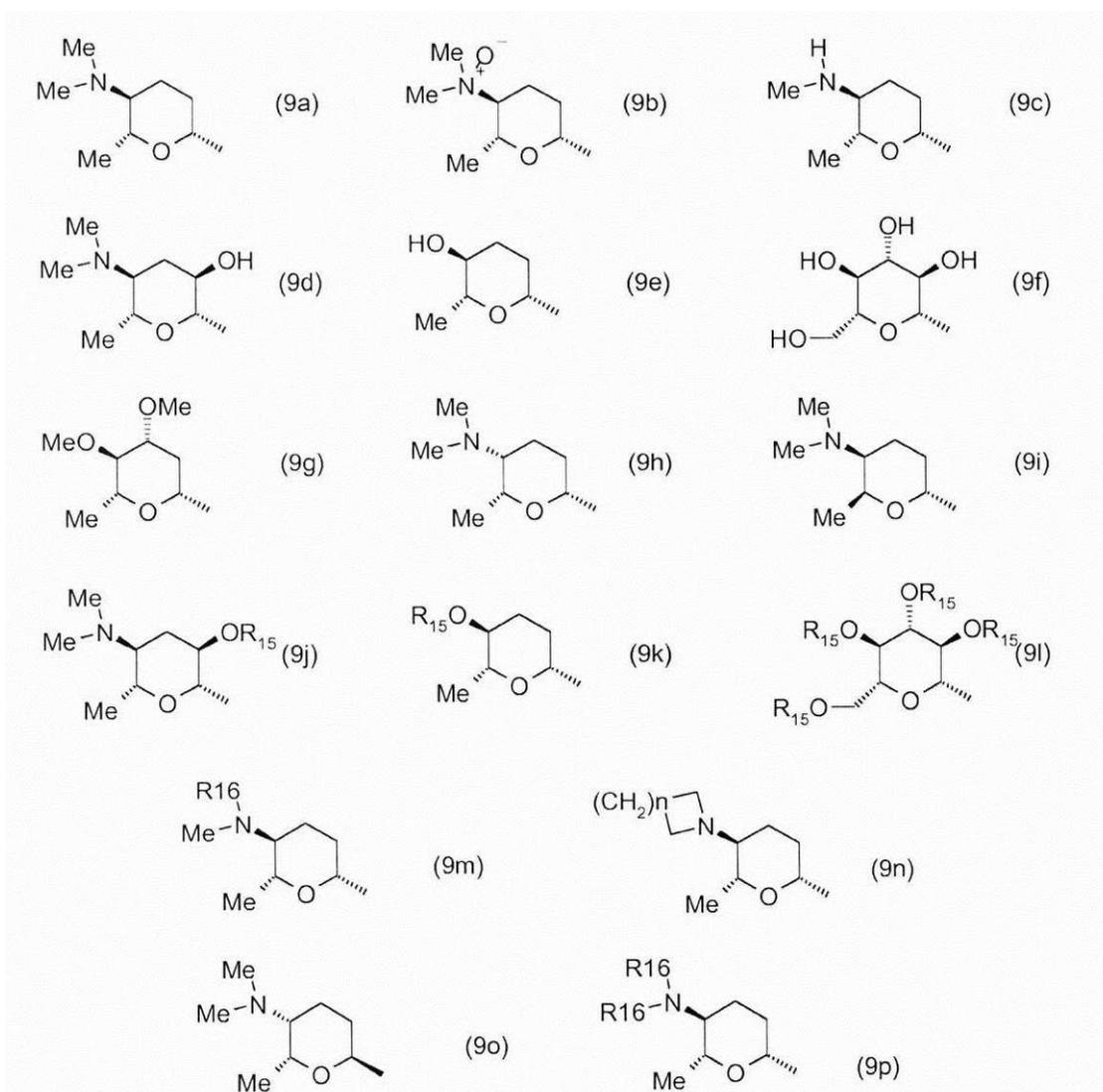




R⁴ es H, OH, OR¹⁵, or =O;

R⁵ es H o CH₃;

- 5 R⁶ y R⁷ son H o se combinan para formar un doble enlace o se combinan para formar un grupo epóxido; R⁸ es trans-1-butenilo, 1,3-butadienilo, n-butilo, 3-hidroxi-1-butenilo, n-propilo, 1-propenilo, 1,2-epoxi-1-butilo, 3-oxo-1-butenilo, CH₃CH(OCH₃)CH=CH-, CH₃CH(OR¹⁵)CH=CH-, CH₃CH=CHCH(CH₂CO₂Me)-, o CH₃CH=CH-CH(CH₂CON(Me)₂)-
R⁹ es H o un grupo que tiene una de las fórmulas siguientes (9a) a (9p):



10

R¹⁵ es alquilo C₂-C₆, alquilo C₃-C₆ ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi-C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio-C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, o alquilcarbonilo C₃-C₆ ramificado, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcoxi-C₁-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₆, halo-alquilcarbonilo C₁-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆, alquencilcarbonilo C₂-C₆;

15

R¹⁶ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆, o alquilcarbonilo C₃-C₆ ramificado;

n en la fórmula (9n) es un número entero de 1 a 4;

siempre que al menos se satisfaga una de las condiciones siguientes:

- a) R³ se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas (3g) a (3v);
 b) R⁴ es -OCH₃, -OR¹⁵ o =O;
 c) R⁶ y R⁷ son H o R⁶ y R⁷ se combinan para formar un grupo epóxido;
 d) R⁹ es propilo, CH₃C(O)CH=CH-, CH₃CH(OCH₃)CH=CH o CH₃CH(OR¹⁵)CH=CH-; CH₃CH=CH-CH(CH₂CO₂Me)-, o CH₃CH=CHCH(CH₂CON(Me)₂)-
 e) R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas (9j) a (9p);

y siempre que además el compuesto fórmula (1A) donde R³ es un grupo de fórmula (3a), R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ y R⁷ se combinan para formar un doble enlace, R⁸ es n-butilo, y R⁹ es H está excluido.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (1) donde R⁹ es trans-1-butenilo, 1,3-butadienilo, n-butilo, 3-hidroxi-1-butenilo, n-propilo, 1-propenilo, 1,2-epoxi-1-butilo, 3-oxo-1-butenilo, o CH₃COR¹⁵CH=CH.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R⁹ es diferente de H.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde la fórmula y grupos R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ están presentes en una de las siguientes combinaciones:

fórmula	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	Doble enlace	3 - etoxi-1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	OC ₂ H ₅	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	Doble enlace	1-butenil	(9a)

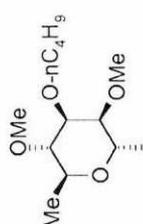
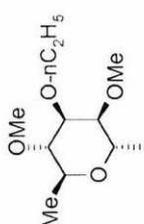
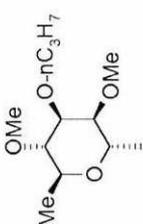
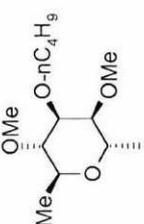
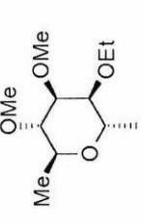
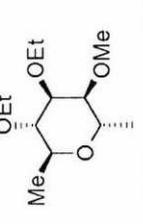
(continuación)

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)		H	H	doble enlace	1-butenil	(9a)	
(1A)		H	H	doble enlace	1-butenil	(9a)	
(1A)		H	H	doble enlace	1-butenil	(9a)	
(1A)		H	H	doble enlace	1-butenil	(9a)	
(1A)		H	H	doble enlace	1-butenil	(9a)	
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)

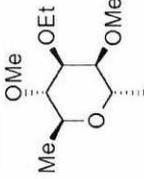
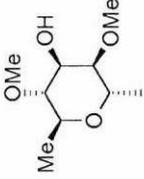
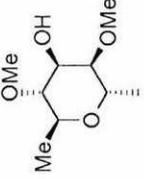
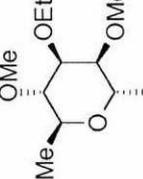
(continuación)

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	doble enlace	doble enlace	3-OEt-1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	doble enlace	doble enlace	3-O-nPr-1-butenil	(9a)

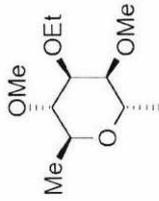
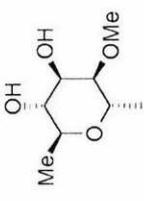
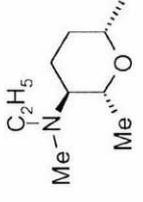
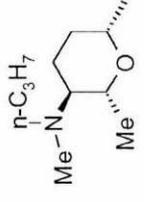
(continuación)

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)		H	H			3-O-nBu-1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	9(a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	9(a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	9(a)

(continuación)

formula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace		n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	doble enlace		n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	OH	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	OH	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace		n-Pr	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	n-Pr	(9a)
(1A)		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	doble enlace		CH ₃ CH=CHCH(C H ₂ CO ₂ Me)-	(9a)

(continuación)

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)		H	H	doble enlace	CH ₃ CH=CHCH(C ₂ H ₅ C(O)NMe ₂)-	(9a)	
(1A)		H	H	H	n-Bu	(9a)	
(1A)	(3a)		H	-O-		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)		H	-O-(alfa epóxido)		1-butenil	H
(1A)	(3a)		H	-O-(beta epóxido)		1-butenil	H
(1A)	(3a)		H	-O-(beta epóxido)			(9a)
(1A)	(3a)		H	-O-beta epóxido)			(9b)
(1A)	(3a)		H	-O-(beta epóxido)		1-butenil	(9b)
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace		1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace		1-butenil	

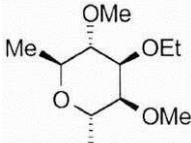
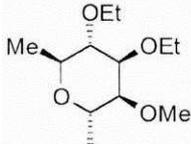
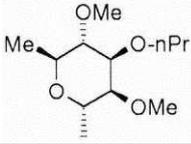
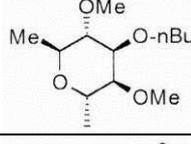
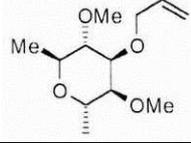
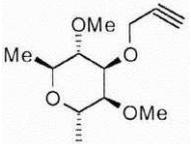
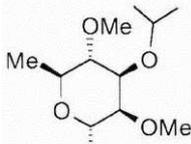
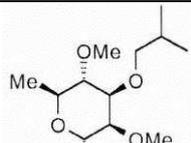
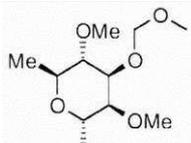
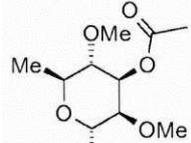
(continuación)

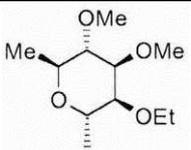
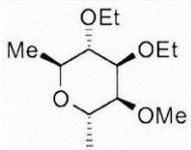
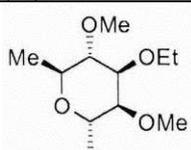
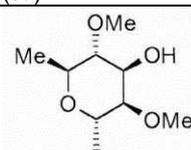
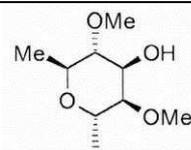
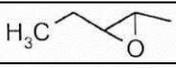
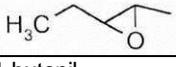
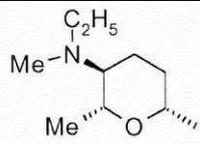
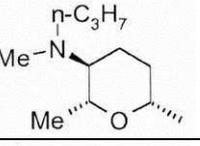
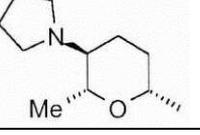
formula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	n-Bu	(9c)
(1A)						1-butenil	(9a)
(1A)						1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	=O	H	doble enlace	doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	doble enlace	doble enlace	3-oxo-1-butenil	(9a)

5. Un compuesto de la reivindicación 4, donde la fórmula y grupos R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 están presentes en una de las siguientes combinaciones:

5

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)

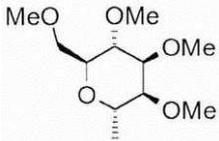
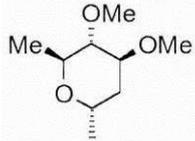
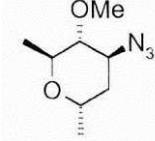
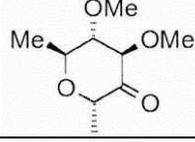
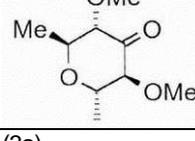
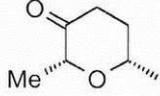
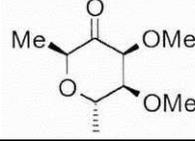
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	3-etoxi-1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	OC ₂ H ₅	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)

(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace		n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace		n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	OH	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	OH	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H		Doble enlace		n-Pr	(9a)
(1A)		H	H	H	H	1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)	(3a)		H	-O-		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)		H	-O-(alfa-epóxido)		1-butenil	H
(1A)	(3a)		H	-O-(beta-epóxido)		1-butenil	H
(1A)	(3a)		H	-O-(beta-epóxido)			(9a)
(1A)	(3a)		H	-O-(beta-epóxido)			(9b)
(1A)	(3a)		H	-O-(beta-epóxido)		1-butenil	(9b)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	H	H	n-Bu	

(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	1-butenil	
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	n-Bu	(9c)
(1A)			H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)			H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	=O	H	Doble enlace	1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace	3-oxo-1-butenil	(9a)

6. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula 1A donde R3 es un grupo de fórmula (3h), (3j), o (3k).
7. Un compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula 1A donde R15 es etilo, n-propilo, o i-propilo.
- 5
8. Un compuesto de la reivindicación 6, que tiene la fórmula 1A donde R6 y R7 son ambos H.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula 1A donde R6 y R7 son ambos H.
- 10
10. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula 1A donde R8 es n-butilo.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula 1A donde R6 y R7 se combinan para formar un grupo epóxido.
12. Un compuesto de fórmula (1A), donde los grupos R3, R4, R5, R6, R7, R8 y R9 están presentes en una de las siguientes combinaciones, siendo definidas las fórmulas (1A), (3a), 9(a), y 9(c) tal como se han definido en la reivindicación 1:
- 15

fórmula	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-OEt-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	n-Bu	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(OC ₂ H ₅)-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(O-nC ₃ H ₇)-1-butil	(9a)
(1A)		H	H	H	H	3-(O-nC ₄ H ₉)-1-butil	(9a)

(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-butil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-hidroxi-1-butil	(9a)
(1A)			H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)			H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)			H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	Doble enlace		1-butenil	
(1A)		H	H	Doble enlace		1-butenil	(9a)
(1A)	(3a)	H	H	H	H	3-oxo-1-butenil	(9a)

13. Una composición insecticida o acaricida que comprende una cantidad inactivante de insectos, ácaros o garrapatas de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, en combinación con un vehículo aceptable fisiológicamente o fitológicamente.

5 14. Un método insecticida o acaricida que comprende la aplicación sobre el locus de una cantidad inactivante de insectos, ácaros o garrapatas de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, siempre que el compuesto no se aplique sobre un animal vivo.

10 15. Un método para proteger un locus de una infestación por insectos, ácaros o garrapatas que comprende la aplicación sobre el locus de una cantidad inactivante de insectos, ácaros o garrapatas de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, siempre que el compuesto no se aplique sobre un animal vivo.

15 16. El uso de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, para la fabricación de un medicamento para aplicación sobre el locus de un insecto, ácaro o garrapata de modo que mate el insecto, ácaro o garrapata o proteja dicho locus de la infestación.

17. El uso de un compuesto según la reivindicación 3 ó 12, para la fabricación de un medicamento para controlar una población de parásitos que infesta un animal huésped cuando se administra sobre el animal huésped en cantidades parasitoides.

20 18. Un método para proteger una planta de la infestación de insectos, ácaros o garrapatas que comprende la aplicación sobre el suelo una cantidad inactivante de insectos o ácaros de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12.

25 19. Un método para controlar una población de insectos que comprende la aplicación sobre la semilla de un cultivo de una cantidad inactivante de insectos de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12.

20. Un método para controlar una población de insectos que comprende la administración de un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, en combinación con un segundo material pesticida, siempre que la combinación no se aplique sobre un animal vivo.
- 5 21. El uso de compuesto de la reivindicación 3 ó 12, en combinación con un segundo material pesticida, para la fabricación de un medicamento para controlar una población de insectos.
22. Una formulación para controlar una infestación de piojos en un ser humano que comprende como ingrediente activo un compuesto de la reivindicación 3 ó 12, o un derivado fisiológicamente aceptable o sus sales, y un vehículo fisiológicamente aceptable.
- 10 23. El uso de compuesto de la reivindicación 3 ó 12, para la fabricación de un medicamento para controlar una infestación por piojos en un ser humano cuando se administra tópicamente.