

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 789**

51 Int. Cl.:

**A01P 7/04** (2006.01)

**A01N 47/06** (2006.01)

**A01N 43/90** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/EP2011/058628**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11723035 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2575472**

54 Título: **Método de control de hemípteros resistentes a neonicotinoides usando derivados de pirrolidindiona espiroheterocíclicos**

30 Prioridad:

**14.10.2010 EP 10187533**

**31.05.2010 EP 10164509**

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

**20.11.2017**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)  
Schwarzwaldallee 215  
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SLATER, RUSSELL;  
RINDLISBACHER, ALFRED;  
MAIENFISCH, PETER;  
CAMBLIN, PHILIPPE y  
GAUME, ALAIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 642 789 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Método de control de hemípteros resistentes a neonicotinoides usando derivados de pirrolidindiona espiroheterocíclicos

5 La presente invención se refiere a un método de control de hemípteros que son resistentes a insecticidas neonicotinoides.

10 Las plantas que muestran daños por áfidos pueden tener una diversidad de síntomas, tales como tasas de crecimiento disminuidas, hojas moteadas, amarilleo, crecimiento frenado, hojas rizadas, oscurecimiento, marchitamiento, baja producción y muerte. La extracción de savia crea una ausencia de vigor en la planta y la saliva de los áfidos es tóxica para las plantas. Los hemípteros, en particular los áfidos, frecuentemente transmiten organismo que causan enfermedad como virus de plantas a sus hospedadores. El pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*) es un vector para más de 110 virus de plantas. El pulgón algodonero (*Aphis gossypii*) a menudo infecta la caña de azúcar, la papaya y los cacahuets con virus. Los áfidos contribuyeron a la propagación del tizón tardío (*Phytophthora infestans*) entre las patatas en la Gran Hambruna Irlandesa de las Patatas de la década de 1840.

20 El pulgón del cerezo o pulgón negro del cerezo, *Myzus cerasi*, es responsable de parte del rizado de las hojas de los cerezos. Este puede distinguirse fácilmente del "rizado de las hojas" causado por la especie de hongo *Taphrina* debido a la presencia de áfidos por debajo de las hojas.

25 El recubrimiento de las plantas con melaza puede contribuir a la propagación de los hongos que puede dañar las plantas. Se ha observado que la melaza producida por los áfidos también reduce la eficacia de los fungicidas.

El daño de las plantas y, en particular, los cultivos comerciales, ha provocado que se consuman grandes cantidades de recursos y esfuerzo intentando controlar las actividades de los hemípteros.

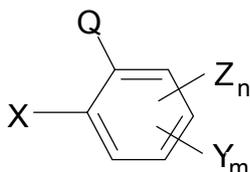
30 Los neonicotinoides representan la clase de crecimiento más rápido de los insecticidas introducidos en el mercado desde la comercialización de los piretroides (Nauen & Denholm, 2005: Archives of Insect Biochemistry and Physiology 58:200-215) y son agentes de control de insectos extremadamente valiosos entre otras razones porque habían mostrado poca o ninguna resistencia cruzada a las clases anteriores de insecticidas, que padecen notablemente de problemas de resistencia. Sin embargo, los informes de resistencia de insectos a la clase neonicotinoide de insecticidas están en aumento.

35 El aumento en la resistencia de dichos insectos a los insecticidas neonicotinoides, por tanto, plantea una amenaza importante al cultivo de varios cultivos comercialmente importantes y existe, por tanto, una necesidad de encontrar insecticidas alternativos capaces de controlar los insectos resistentes a neonicotinoides (es decir, encontrar insecticidas que no muestren ninguna resistencia cruzada con la clase neonicotinoide).

40 *Bayer CropScience Journal*, 61/2008, 2, 403 - 417 divulga el control eficaz observado de las especies de insectos resistentes a neonicotinoides *B. tabaci* y *T. vaporariorum* cuando se tratan con spirotetramat.

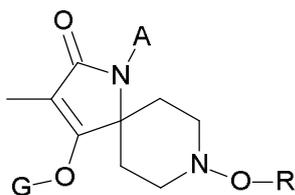
45 La presente invención se basa en el descubrimiento de que un compuesto seleccionado de la clase química de dionas cíclicas puede usarse satisfactoriamente para controlar las poblaciones resistentes a neonicotinoides de insectos del orden *Hemiptera*.

50 Por tanto, en el primer aspecto de la invención, se proporciona un método de control de insectos del orden *Hemiptera*, que son insectos resistentes a un insecticida neonicotinoide, comprendiendo dicho método aplicar a dichos insectos resistentes a neonicotinoides un compuesto de fórmula I



(I),

donde Q es  
(i)



(i)

X, Y y Z independientemente unos de los otros son alquiloC<sub>1-4</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano;

m y n son, independientemente uno del otro, 0, 1, 2 o 3 y m+n es 0, 1, 2 o 3;

5 G es hidrógeno, un metal, un amonio, un sulfonio o un grupo protector, donde el grupo protector se selecciona de -C(X<sup>a</sup>)-R<sup>a</sup> o -C(X<sup>b</sup>)-X<sup>c</sup>-R<sup>b</sup>, donde X<sup>a</sup>, X<sup>b</sup>, y X<sup>c</sup> son independientemente unos de los otros oxígeno o azufre; y

R<sup>a</sup> es H, alquiloC<sub>1-18</sub>, alqueniloC<sub>2-18</sub>, alquinoiloC<sub>2-18</sub>, haloalquiloC<sub>1-10</sub>, cianoalquiloC<sub>1-10</sub>, nitroalquiloC<sub>1-10</sub>,

aminoalquiloC<sub>1-10</sub>, alquilaminoC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminoC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, cicloalquilC<sub>3-7</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>,

alcoxiC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alqueniloC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquinoiloC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquiltioC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>,

10 alquilsulfinilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquildenoaminoxilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilcarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>,

alcoxycarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>,

dialquilaminocarbonilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-5</sub>, N-alquilC<sub>1-5</sub>carbonil-N-alquilC<sub>1-5</sub>

aminoalquiloC<sub>1-5</sub>, trialkilsililC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, fenilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente

sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfiniloC<sub>1-3</sub>,

15 alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el heteroarilo puede estar

opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>,

alquilsulfiniloC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC<sub>2-5</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, fenilo o

fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo

o heteroarilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro; y

20 R<sup>b</sup> es alquiloC<sub>1-18</sub>, alqueniloC<sub>3-18</sub>, alquinoiloC<sub>3-18</sub>, haloalquiloC<sub>2-10</sub>, cianoalquiloC<sub>1-10</sub>, nitroalquiloC<sub>1-10</sub>,

aminoalquiloC<sub>2-10</sub>, alquilaminoC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminoC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, cicloalquilC<sub>3-7</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>,

alcoxiC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alqueniloC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquinoiloC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquiltioC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>,

alquilsulfinilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquildenoaminoxilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilcarbonilC<sub>1-5</sub>

25 alquiloC<sub>1-5</sub>, alcoxycarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>,

dialquilaminocarbonilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-5</sub>, N-alquilC<sub>1-5</sub>carbonil-N-alquilC<sub>1-5</sub>

aminoalquiloC<sub>1-5</sub>, trialkilsililC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, fenilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente

sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfiniloC<sub>1-3</sub>,

alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el heteroarilo puede estar

opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>,

30 alquilsulfiniloC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC<sub>3-5</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, fenilo o

fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo

o heteroarilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro;

R es hidrógeno, alquiloC<sub>1-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-6</sub>, cianoalquiloC<sub>1-6</sub>, bencilo, alcoxiC<sub>1-4</sub>alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxiC<sub>1-4</sub>alcoxi(C<sub>1-</sub>

35 4)alquilo(C<sub>1-4</sub>) o un grupo seleccionado de G;

A es alquiloC<sub>1-6</sub>;

o una sal agroquímicamente aceptable o un N-óxido del mismo.

Preferiblemente, los insectos del orden *Hemiptera*, que se controlan por el método de acuerdo con la presente invención, son insectos de la familia *Aphididae*.

En virtud de la sorprendente capacidad de un compuesto de fórmula I de controlar dichos insectos resistentes a

neonicotinoides, la invención también proporciona un método de protección de un cultivo de plantas útiles, donde

dicho cultivo es susceptible a y/o está bajo el ataque de dichos insectos. Dicho método implica aplicar a dicho cultivo,

tratar un material de propagación vegetal de dicho cultivo con y/o aplicar a dichos insectos, un compuesto de fórmula

I.

Como el compuesto de fórmula I no muestra resistencia cruzada a hemípteros resistentes a neonicotinoides, puede

usarse en una estrategia de gestión de la resistencia con vistas a controlar la resistencia a la clase neonicotinoide de

insecticidas. Dicha estrategia puede implicar la alternancia de aplicaciones de un compuesto de fórmula I y un

insecticida neonicotinoide, en una base de aplicación por alternancia de aplicaciones (incluyendo diferentes tipos de

aplicación, tal como tratamiento de material de propagación vegetal y pulverización foliar), o en una base de

alternancia estacional/de cultivo (por ejemplo, uso de un compuesto de fórmula I en un primer cultivo/para el control

en una primera temporada de cultivo, y uso de un insecticida neonicotinoide para un posterior cultivo/temporada de

cultivo, o *viceversa*), y esto forma un aspecto adicional más de la invención.

Como se menciona en este documento, no solamente los insectos del orden *Hemiptera* son plagas de varios cultivos comercialmente importantes, los virus que estos insectos portan también plantean una amenaza. Con la aparición de la resistencia a insecticidas neonicotinoides, ha aumentado la importancia de esta amenaza. Por tanto, un aspecto adicional de la invención proporciona un método de control de un virus de plantas en un cultivo de plantas útiles susceptibles a y/o bajo el ataque por insectos resistentes a neonicotinoides que portan dicho virus de plantas, comprendiendo dicho método aplicar a dicho cultivo, tratar un material de propagación vegetal de dicho cultivo con y/o aplicar a dichos insectos, un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos de virus de plantas que pueden controlarse de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen Sobemovirus, Caulimovirus (Caulimoviridae), Closterovirus (Closteroviridae), Sequivirus (Sequiviridae), Enamovirus (Luteoviridae), Luteovirus (Luteoviridae), Polerovirus (Luteoviridae), Umbravirus, Nanovirus (Nanoviridae), Cytorhabdovirus (Rhabdoviridae), Nucleorhabdovirus (Rhabdoviridae).

Estos virus se propagan preferiblemente por insectos que son uno o más de, como un ejemplo, *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis citricola*, *Aphis craccivora*, *Aphis fabae*, *Aphis frangulae*, *Aphis glycines*, *Aphis gossypii*, *Aphis nasturtii*, *Aphis pomi*, *Aphis spiraecola*, *Aulacorthum solani*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brevicoryne brassicae*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis devectora*, *Dysaphis plantaginea*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus pruni*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Myzus cerasi* F., *Myzus nicotianae*, *Myzus persicae*, *Nasonovia ribisnigri*, *Pemphigus bursarius*, *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum insertum* Wa, *Rhopalosiphum maidis* Fitch, *Rhopalosiphum padi* L., *Schizaphis graminum* Rond., *Sitobion avenae*, *Toxoptera aurantii*, *Toxoptera citricola*, *Phylloxera vitifoliae*, *Bemisia tabaci*, *Nilaparvata lugens*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.

Los métodos de la invención que se describe en este documento también pueden implicar una etapa de evaluación de si los insectos son resistentes a insecticidas neonicotinoides y/o si dichos insectos portan un virus de plantas. Esta etapa, en general, implicará recoger una muestra de insectos del área (por ejemplo, cultivo, campo, hábitat) a tratar, antes de aplicar realmente un compuesto de fórmula I, y ensayar (por ejemplo, usando cualquier técnica biológica fenotípica, bioquímica o molecular adecuada aplicable) para la resistencia/sensibilidad y/o la presencia o ausencia de un virus.

La expresión insecticida neonicotinoide, como se usa en este documento, se refiere a cualquier compuesto insecticida que actúa en el receptor nicotínico de acetilcolina del insecto y, en particular, se refiere a aquellos compuestos clasificados como insecticidas neonicotinoides de acuerdo con Yamamoto (1996, *Agrochem Jpn* 68:14-15). Los ejemplos de insecticidas neonicotinoides incluyen aquellos del grupo 4A del esquema de clasificación del modo de acción del IRAC (Insecticide Resistance Action Committee, Crop Life), por ejemplo, acetamiprid, clotianidina, dinotefurán, imidacloprid, nitenpiram, tiacloprid y tiametoxam, así como cualquier compuesto que tenga el mismo modo de acción.

Por los términos "controlar" o "control" aplicados a insectos, se entiende que los insectos diana se repelen de o atacan menos a los cultivos a proteger. Además, aplicados a insectos, los términos "controlar" o "control" también pueden hacer referencia a la incapacidad, o capacidad reducida, de los insectos de alimentarse o poner huevos. Estos términos pueden incluir además que se eliminan los insectos diana.

Por tanto, el método de la invención puede implicar el uso de una cantidad del principio activo que es suficiente para repeler los insectos (es decir, una cantidad repelentemente eficaz de principio activo), una cantidad del principio activo que es suficiente para detener la alimentación de los insectos o puede implicar el uso de una cantidad insecticidamente eficaz de principio activo (es decir, una cantidad suficiente para eliminar insectos), o cualquier combinación de los efectos anteriores. Cuando los términos "controlar" o "control" se aplican a virus, se entiende que el nivel de infección vírica de un cultivo de plantas útiles es inferior al que se observaría en ausencia de cualquier aplicación de un compuesto de fórmula I.

Se entiende que los términos "aplicar" y "aplicación" indican la aplicación directa al insecto a controlar, así como la aplicación indirecta a dicho insecto, por ejemplo, a través de la aplicación al cultivo o planta sobre la que actúa el insecto como plaga, o a la ubicación de dicho cultivo o insecto o, de hecho, a través del tratamiento del material de propagación vegetal de dicho cultivo o planta.

Por tanto, un compuesto de fórmula I puede aplicarse por cualquiera de los medios conocidos de aplicación de compuestos pesticidas. Por ejemplo, puede aplicarse, formulado o no formulado, a las plagas o a una ubicación de las plagas (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento susceptible a infestación por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, los tallos, las ramas o las raíces, al material de propagación vegetal, tal como semillas, antes de plantarla o a otros medios en que las plantas están creciendo o se tienen que plantar (tal como el suelo que rodea las raíces, el suelo en general, agua de arrozal o sistemas de cultivo hidropónico), directamente o puede pulverizarse, espolvorearse, aplicarse por inmersión, aplicarse como una formulación de crema o pasta, aplicarse como un vapor o aplicarse a través de distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa hidrosoluble) en el suelo o en el entorno acuoso.

Los métodos de la invención son particularmente aplicables al control de insectos resistentes a neonicotinoides (y

resistencia neonicotinoide en insectos) del orden *Hemiptera*, tales como: *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis citricola*, *Aphis craccivora*, *Aphis fabae*, *Aphis frangulae*, *Aphis glycines*, *Aphis gossypii*, *Aphis nasturtii*, *Aphis pomi*, *Aphis spiraeicola*, *Aulacorthum solani*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brevicoryne brassicae*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis devectora*, *Dysaphis plantaginea*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus pruni*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Myzus cerasi* F., *Myzus nicotianae*, *Myzus persicae*, *Nasonovia ribisnigri*, *Pemphigus bursarius*, *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum insertum* Wa, *Rhopalosiphum maidis* Fitch, *Rhopalosiphum padi* L., *Schizaphis graminum* Rond., *Sitobion avenae*, *Toxoptera aurantii*, *Toxoptera citricola*, *Phylloxera vitifoliae*, *Acyrtosiphon dirhodum*, *Acyrtosiphon solani*, *Aphis forbesi*, *Aphis grossulariae*, *Aphis idaei*, *Aphis illinoisensis*, *Aphis maidiradicis*, *Aphis ruborum*, *Aphis schneideri*, *Brachycaudus persicaecola*, *Cavariella aegopodii* Scop., *Cryptomyzus galeopsidis*, *Cryptomyzus ribis*, *Hyadaphis pseudobrassicae*, *Hyalopterus amygdali*, *Hyperomyzus pallidus*, *Macrosiphoniella sanborni*, *Metopolophium dirhodum*, *Myzus malisuctus*, *Myzus varians*, *Neotoxoptera* sp., *Nippolachnus piri* Mats., *Oregma lanigera* Zehnter, *Rhopalosiphum fitchii* Sand., *Rhopalosiphum nymphaeae*, *Rhopalosiphum sacchari* Ze, *Sappaphis piricola* Okam. + T, *Schizaphis piricola*, *Toxoptera theobromae* Sch. y *Phylloxera coccinea*,

15 *Aleurodicus dispersus*, *Aleurocanthus spiniferus*, *Aleurocanthus woglumi*, *Aleurodicus cocois*, *Aleurodicus destructor*, *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus floccosus*, *Bemisia tabaci*, *Bemisia argentifolli*, *Dialeurodes citri*, *Dialeurodes citrifolli*, *Parabemisia myricae*, *Trialeurodes packardii*, *Trialeurodes ricini*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Trialeurodes variabilis*,

20 *Agonoscena targionii*, *Bactericera cockerelli*, *Cacopsylla pyri*, *Cacopsylla pyricola*, *Cacopsylla pyrisuga*, *Diaphorina citri*, *Glycaspis brimblecombei*, *Paratrioza cockerelli*, *Troza erytraeae*,

*Amarasca biguttula biguttula*, *Amritodus atkinsoni*, *Cicadella viridis*, *Cicadulina mbila*, *Cofana spectra*, *Dalbulus maidis*, *Empoasca decedens*, *Empoasca biguttula*, *Empoasca fabae*, *Empoasca vitis*, *Empoasca papaya*, *Idioscopus clypealis*, *Jacobiasca lybica*, *Laodelphax striatellus*, *Myndus crudus*, *Nephotettix virescens*, *Nephotettix cincticeps*, *Nilaparvata lugens*, *Peregrinus maidis*, *Perkinsiella saccharicida*, *Perkinsiella vastatrix*, *Recilia dorsalis*, *Sogatella furcifera*, *Tarophagus Proserpina*, *Zygina flammigera*,

25 *Acanthocoris scabrator*, *Adelphocoris lineolatus*, *Amblypelta nitida*, *Bathycoelia thalassina*, *Blissus leucopterus*, *Clavigralla tomentosicollis*, *Edessa meditabunda*, *Eurydema pulchrum*, *Eurydema rugosum*, *Eurygaster Maura*, *Euschistus servus*, *Euschistus tristigmus*, *Euschistus heros* *Helopeltis antonii*, *Horcias nobilellus*, *Leptocoris acuta*, *Lygus lineolaris*, *Lygus hesperus*, *Murgantia histrionic*, *Nesidiocoris tenuis*, *Nezara viridula*, *Oebalus insularis*,

30 *Scotinophara coarctata*,

Los ejemplos específicos de hemípteros resistentes a neonicotinoides incluyen *Bemisia tabaci*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens*, *Aphis gossypii*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.

Preferiblemente, los insectos son uno o más de, como un ejemplo, *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis citricola*, *Aphis craccivora*, *Aphis fabae*, *Aphis frangulae*, *Aphis glycines*, *Aphis gossypii*, *Aphis nasturtii*, *Aphis pomi*, *Aphis spiraeicola*, *Aulacorthum solani*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brevicoryne brassicae*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis devectora*, *Dysaphis plantaginea*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus pruni*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Myzus cerasi* F., *Myzus nicotianae*, *Myzus persicae*, *Nasonovia ribisnigri*, *Pemphigus bursarius*, *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum insertum* Wa, *Rhopalosiphum maidis* Fitch, *Rhopalosiphum padi* L., *Schizaphis graminum* Rond., *Sitobion avenae*, *Toxoptera aurantii*, *Toxoptera citricola*, *Phylloxera vitifoliae*, *Bemisia tabaci*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens*, *Aphis gossypii*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.

Más preferiblemente, los insectos son uno o más de, como un ejemplo, *Bemisia tabaci*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens*, *Aphis gossypii*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.

Como los métodos de la invención tienen el efecto de controlar plagas de insectos y/o la infestación vírica en cultivos de plantas útiles, dichos métodos también pueden verse como métodos de mejora y/o mantenimiento de la salud en dichos cultivos o como métodos de aumento/mantenimiento del bienestar de un cultivo.

Los cultivos de plantas útiles que pueden protegerse de acuerdo con la invención, y a los que puede aplicarse un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, incluyen: cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz (maíz forrajero y maíz azucarero/dulce y maíz de campo) o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o forrajera; frutas, por ejemplo, frutas de pepita, frutas con hueso, frutos secos o frutas sin semilla, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, plátanos, almendras, nueces, pistachos, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos, tales como judías, lentejas, guisantes o soja; cultivos oleaginosos, tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, olivos, girasoles, cocos, ricino, cacao o cacahuètes; cucurbitáceas, tales como calabazas, calabacín, pepinos o melones; plantas textiles, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutas cítricas, tales como naranjas, limones, clementinas, pomelos o mandarinas; hortalizas, tales como espinacas, lechuga, espárragos, coles, repollo, zanahorias, cebollas, tomates, pimentón, patatas o pimientos dulces; lauráceas, tales como aguacate, canela o alcanfor; y también tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimiento, vides, lúpulos, la familia de los plátanos, plantas de látex, grama, césped, pasto forrajero y plantas ornamentales, tales como petunias, geranios/pelargonios, pensamientos e impacencias; y arbustos, árboles de hoja ancha y perennifolios, tales como coníferas.

Los cultivos de plantas útiles tienen que entenderse como incluyendo aquellos que son/se han hecho tolerantes a

herbicidas o clases de herbicidas (tales como, por ejemplo, imidazolinonas tales como imazamox, como es el caso con arroz Clearfield®) y/o insecticidas o clases de insecticidas, y/o que han adquirido un llamado rasgo "productivo" (por ejemplo, estabilidad mejorada en almacenamiento, mayor valor nutritivo, rendimiento mejorado, etc.) por métodos convencionales hibridación de plantas o de ingeniería genética.

5 Por tanto, las plantas útiles incluyen aquellas donde las plantas son transgénicas, o donde las plantas han heredado un rasgo como consecuencia de la introducción de al menos un transgén en su linaje.

La siguiente tabla enumera áfidos clave (como un ejemplo de una familia de hemípteros) y cultivos que abordan.

10

PLAGA	NOMBRE COMÚN	EJEMPLOS DE CULTIVOS
<i>Acyrtosiphum pisum</i>	Pulgón del guisante	guisante
<i>Aphis citricola</i>	Pulgón de los cítricos	cítricos
<i>Aphis craccivora</i>	Pulgón negro de las leguminosas	hortalizas, judías, remolacha azucarera
<i>Aphis fabae</i>	Pulgón negro de las habas	hortalizas, judías, remolacha azucarera
<i>Aphis frangulae</i>	Pulgón del aliso	maíz, patata
<i>Aphis glycines</i>	Pulgón de la soja	soja
<i>Aphis gossypii</i>	Pulgón del algodón	algodón, hortalizas, cítricos, patata
<i>Aphis nasturtii</i>	Pulgón del arraclán	patata
<i>Aphis pomi</i>	Pulgón verde del manzano	manzana
<i>Aphis spiraecola</i>	Pulgón verde de los cítricos	manzana, cítricos, papaya
<i>Aulacorthum solani</i>	Pulgón amarillo	cítricos, remolacha azucarera
<i>Brachycaudus helichrysi</i>	Pulgón del ciruelo	melocotón, frutas con hueso
<i>Brevicoryne brassicae</i>	Pulgón de la col	crucíferas
<i>Diuraphis noxia</i>	Pulgón ruso del trigo	cereales
<i>Dysaphis devector</i>	Pulgón rizador de las hojas	frutas de pepita
<i>Dysaphis plantaginea</i>	Pulgón ceniciento del manzano	frutas de pepita, frutas con hueso
<i>Eriosoma lanigerum</i>	Pulgón lanífero del manzano	frutas de pepita, frutas con hueso
<i>Hyalopterus pruni</i>	Pulgón harinoso del ciruelo	frutas con hueso
<i>Lipaphis erysimi</i>	Falso pulgón de la col	crucíferas
<i>Macrosiphum avenae</i>	Pulgón de la espiga	cereales
<i>Macrosiphum euphorbiae</i>	Pulgón de la patata	patata, remolacha azucarera, hortalizas
<i>Macrosiphum rosae</i>	Pulgón del rosal	plantas ornamentales
<i>Myzus cerasi</i> F.	Pulgón negro del cerezo	cerezas, frutas con hueso
<i>Myzus nicotianae</i>	Pulgón del tabaco	tabaco
<i>Myzus persicae</i>	Pulgón del melocotonero	melocotón, frutales caducifolios, hortalizas, remolacha azucarera, patata, cereales, caña de azúcar, maíz, plantas ornamentales
<i>Myzus persicae</i>	Pulgón verde del melocotonero	melocotón, frutales caducifolios, hortalizas, remolacha azucarera, patata, cereales, caña de azúcar, maíz, plantas ornamentales
<i>Nasonovia ribisnigri</i>	Pulgón de la lechuga	hortalizas
<i>Pemphigus bursarius</i>	Pulgón de la raíz de la lechuga	hortalizas
<i>Phorodon humuli</i>	Pulgón del lúpulo	lúpulos
<i>Rhopalosiphum insertum</i> Wa	Pulgón migrador del manzano	frutales caducifolios, plantas ornamentales

<i>Rhopalosiphum maidis</i> Fitch	Pulgón de las hojas del maíz	maíz, cereales
<i>Rhopalosiphum padi</i> L.	Pulgón del trigo	maíz, cereales
<i>Schizaphis graminum</i> Rond.	Pulgón verde de los cereales	cereales
<i>Sitobion avenae</i>	Pulgón del trigo	cereales
<i>Toxoptera aurantii</i>	Pulgón de los cítricos	cítricos
<i>Toxoptera citricola</i>	Pulgón negro de los cítricos	cítricos
<i>Phylloxera vitifoliae</i>	Filoxera de la vid	vid

Se entiende que la expresión "material de propagación vegetal" indica todas las partes reproductoras de la planta, tales como semillas, trasplantes, plantas jóvenes, que pueden usarse para la multiplicación de los materiales vegetales posteriores y vegetativos tales como esquejes y tubérculos (por ejemplo, patatas).

5 Por lo tanto, como se usa en este documento, una parte de la planta incluye material de propagación. Se pueden mencionar, por ejemplo, las semillas (en sentido estricto), las raíces, los frutos, los tubérculos, los bulbos, los rizomas y partes de las plantas. También pueden mencionarse las plantas germinadas y las plantas jóvenes, que tienen que trasplantarse después de la germinación o después de aflorar del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger antes de trasplantarlas mediante un tratamiento total o parcial de inmersión.

10 Las partes de la planta y los órganos de la planta que crecen más tarde constituyen secciones de una planta que se desarrollan de un material de propagación vegetal, tal como una semilla. Las partes de la planta, los órganos de la planta y las plantas también pueden beneficiarse de la protección contra el daño por plagas conseguida por la aplicación del compuesto sobre el material de propagación vegetal. En una realización, ciertas partes de una planta y ciertos órganos de la planta que crecen más tarde también pueden considerarse como material de propagación vegetal, a los que en sí mismos se les puede aplicar (o tratarse con) el compuesto; y por consiguiente, la planta, partes adicionales de la planta y órganos adicionales de la planta que se desarrollan a partir de las partes tratadas de la planta y órganos tratados de la planta también se pueden beneficiar de la protección contra el daño de plagas conseguida por la aplicación del compuesto sobre esas determinadas partes de la planta y determinados órganos de la planta.

15 Los métodos para aplicar a o tratar con los principios activos pesticidas el material de propagación vegetal, especialmente las semillas, son conocidos en la técnica, e incluyen métodos de revestimiento, recubrimiento, granulado y remojo del material de propagación. Se prefiere que el material de propagación vegetal sea una semilla.

20 A pesar de que se cree que el método de la presente puede aplicarse a una semilla en cualquier estado fisiológico, se prefiere que la semilla esté en un estado suficientemente duradero que no implique daño alguno durante el proceso de tratamiento. Lo habitual es que la semilla sea una semilla que se ha cosechado del campo; se ha extraído de la planta; y se ha separado de la mazorca, el tallo, la cáscara externa y la pulpa que la rodea u otro material vegetal no seminal. La semilla preferiblemente sería biológicamente estable en la medida en que el tratamiento no cause daño biológico alguno en la semilla. Se cree que el tratamiento puede aplicarse a la semilla en cualquier momento entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla, o durante el proceso de siembra (aplicaciones dirigidas a la semilla). La semilla también se puede acondicionar antes o después del tratamiento.

25 Se desea que la distribución del compuesto y su adhesión a las semillas sean uniformes durante el tratamiento del material de propagación. El tratamiento podría variar desde una película fina (revestimiento) de una formulación que contenga el compuesto, por ejemplo, una mezcla de principio(s) activo(s), en un material de propagación vegetal tal como una semilla, donde el tamaño y/o la forma originales son reconocibles en un estado intermedio (tal como un recubrimiento) y posteriormente hasta una película más gruesa (tal como un granulado con muchas capas de materiales diferentes (tales como vehículos, por ejemplo, arcillas; formulaciones diferentes, por ejemplo, de otros principios activos; polímeros y colorantes), donde la forma y/o el tamaño originales de la semilla ya no se reconocen en el material de liberación controlada o se aplica entre capas de materiales, o ambos.

30 El tratamiento de semillas se aplica a una semilla sin sembrar y se pretende que la expresión "semilla sin sembrar" incluya una semilla en cualquier periodo entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla en el suelo para la germinación y crecimiento de la planta.

35 No se pretende que el tratamiento de una semilla sin sembrar incluya aquellas prácticas en las que el principio activo se aplique al suelo, sino que incluiría cualquier práctica de aplicación que tenga como objetivo la semilla durante el proceso de plantación.

Preferiblemente, el tratamiento se lleva a cabo antes de sembrar la semilla de modo que la semilla sembrada se haya tratado previamente con el compuesto. En particular, se prefiere el recubrimiento de semillas o el granulado de semillas en el tratamiento del compuesto. Como resultado del tratamiento, el compuesto se adhiere a la semilla y, por lo tanto, está disponible para el control de plagas.

Las semillas tratadas se pueden almacenar, manipular, sembrar y cultivar del mismo modo que una semilla tratada con cualquier otro principio activo.

En los compuestos de fórmula I, cada resto alquilo en solitario o como parte de un grupo más grande es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo y *n*-hexilo.

Los grupos alcoxi preferiblemente tienen una longitud de cadena preferida de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Estos grupos pueden formar parte de un grupo más grande tal como alcoxialquilo y alcoxialcoxialquilo. Los grupos alcoxialquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, *n*-propoximetilo, *n*-propoxietilo o isopropoximetilo.

Halógeno es, en general, flúor, cloro, bromo o yodo. Esto también se aplica, por consiguiente, a halógeno en combinación con otros significados, tales como haloalquilo.

Los grupos haloalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 6 átomos de carbono. Haloalquilo es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo; preferiblemente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y diclorofluorometilo.

Los grupos cicloalquilo preferiblemente tienen de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En estos anillos, un grupo metileno puede remplazarse con un átomo de oxígeno y/o azufre, que da lugar, por ejemplo, a anillos oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, furanilo, tetrahidrotiofuranilo y tetrahidrotiopiranilo.

El fenilo, también como parte de un sustituyente tal como bencilo, puede sustituirse, preferiblemente con grupos alquilo, haloalquilo o halógeno. En este caso, los sustituyentes pueden estar en posición *orto*, *meta* y/o *para*. Las posiciones preferidas de los sustituyentes son las posiciones *orto* y *para* respecto al punto de unión del anillo.

Los grupos protectores G se seleccionan para permitir su eliminación por uno o una combinación de procesos bioquímicos, químicos o físicos para producir compuestos de fórmula I donde G es hidrógeno antes, durante o después de su aplicación al área o las plantas tratadas. Los ejemplos de estos procesos incluyen escisión enzimática, fotólisis e hidrólisis química. Los compuestos que contienen dichos grupos G pueden ofrecer ciertas ventajas tales como una penetración mejorada de la cutícula de las plantas tratadas, un aumento de la tolerancia de los cultivos, una compatibilidad o estabilidad mejorada en mezclas formuladas que contienen otros herbicidas, protectores contra herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal, fungicidas o insecticidas, o una reducción de la filtración en los suelos.

Dichos grupos protectores son conocidos en la técnica, por ejemplo, de los documentos WO08/071405, WO09/074314, WO09/049851, WO10/063670 y WO10/066780.

El grupo protector G es un grupo  $-C(X^a)-R^a$  o  $-C(X^b)-X^c-R^b$ , y los significados de  $X^a$ ,  $X^b$  y  $X^c$  son independientemente unos de los otros oxígeno o azufre; y

$R^a$  es H, alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub></sub>, alquenilo<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub></sub>, alquinilo<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, cianoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, nitroalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, aminoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, alquilamino<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, dialquilamino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, cicloalquil<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alqueniloxi<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquinil<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub></sub>oxialquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquiltio<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilidenoaminoxi<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilcarbonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alcoxycarbonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, aminocarbonilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>aminocarbonilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, dialquilaminocarbonil<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>carbonilaminoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, *N*-alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>carbonil-*N*-alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>aminoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, trialquilsilil<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, fenilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquiltio<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquilsulfonilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub> (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquiltio<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alquilsulfonilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalquenilo<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub></sub>, fenilo o fenilo sustituido con alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, haloalcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub></sub>, halógeno, ciano o nitro, y

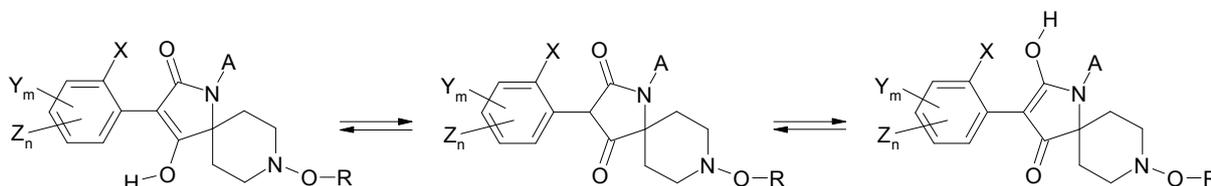
$R^b$  es alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub></sub>, alquenilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub></sub>, alquinilo<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub></sub>, cianoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, nitroalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub></sub>, aminoalquilo<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub></sub>, alquilamino<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, dialquilamino<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, cicloalquil<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alqueniloxi<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquiniloxi<sub>C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquiltio<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilsulfonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilidenoaminoxi<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquilcarbonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alcoxycarbonil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, aminocarbonilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>aminocarbonilalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, dialquilaminocarbonil<sub>C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub></sub>alquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>carbonilaminoalquilo<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>, *N*-alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>carbonil-*N*-alquil<sub>C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub></sub>

C<sub>5</sub>aminoalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, trialkilsililC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fenilalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltioC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfiniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquiltioC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfiniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalquenoC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquiloC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halógeno, ciano o nitro.

Se prefiere que G sea hidrógeno, un metal, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o un grupo sulfonio o amonio, con especial preferencia por el hidrógeno. En particular, el grupo protector G es un grupo -C(X<sup>a</sup>)-R<sup>a</sup> o -C(X<sup>b</sup>)-X<sup>c</sup>-R<sup>b</sup>, y los significados de X<sup>a</sup>, R<sup>a</sup>, X<sup>b</sup>, X<sup>c</sup> y R<sup>b</sup> son como se define anteriormente.

Se prefiere que G sea hidrógeno, un metal, preferiblemente un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o un grupo sulfonio o amonio, con especial preferencia por el hidrógeno.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas isoméricas. Cuando G es hidrógeno, por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas tautoméricas diferentes:



Esta invención abarca todos los isómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos en todas las proporciones. Además, cuando los sustituyentes contienen dobles enlaces, pueden existir isómeros *cis* y *trans*. Estos isómeros, también, están dentro del alcance de los compuestos reivindicados de fórmula I.

La invención también se refiere a las sales agrícolamente aceptables que los compuestos de fórmula I son capaces de formar con bases de metales de transición, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, aminas, bases de amonio cuaternario o bases de sulfonio terciario.

Entre los formadores de sales de metales de transición, metales alcalinos y metales alcalinotérreos, cabe destacar especialmente los hidróxidos de cobre, hierro, litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, y preferiblemente los hidróxidos, bicarbonatos y carbonatos de sodio y potasio.

Los ejemplos de aminas adecuadas para la formación de sales de amonio incluyen amoniaco, así como alquilaminasC<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> primarias, secundarias y terciarias, hidroxialquilaminasC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxialquilaminasC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, los cuatro isómeros de butilamina, *n*-amilamina, *i*-amilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, di-*i*-propilamina, di-*n*-butilamina, di-*n*-amilamina, di-*i*-amilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, *n*-propanolamina, *i*-propanolamina, *N,N*-dietanolamina, *N*-etilpropanolamina, *N*-butiletanolamina, alilamina, *n*-but-2-enilamina, *n*-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, *n*-hex-2-enilamina, propilendiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*i*-opropilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*i*-butilamina, tri-*sec*-butilamina, tri-*n*-amilamina, metoxietilamina y etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina y azepina; arilaminas primarias, por ejemplo, anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, *o*-, *m*- y *p*-toluidinas, fenilendiaminas, bencidinas, naftilaminas y *o*-, *m*- y *p*-cloroanilinas; pero especialmente trietilamina, isopropilamina y diisopropilamina.

Las bases de amonio cuaternario preferidas adecuadas para la formación de sales corresponden, por ejemplo, con la fórmula [N(R<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)]OH, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son, cada uno independientemente de los demás, hidrógeno o alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Se pueden obtener otras bases de tetraalquilamonio adecuadas con otros aniones, por ejemplo, mediante reacciones de intercambio aniónico.

Las bases de sulfonio terciario preferidas adecuadas para la formación de sales corresponden, por ejemplo, a la fórmula [SR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>R<sub>g</sub>]<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>, donde R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> son cada uno independientemente de los demás alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Se prefiere especialmente el hidróxido de trimetilsulfonio. Las bases de sulfonio adecuadas se pueden obtener a partir de la reacción de tioéteres, en particular sulfuros de dialquilo, con haluros de alquilo, seguida de la conversión en una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, mediante reacciones de intercambio aniónico.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante diversos métodos como los que se describen detalladamente, por ejemplo, en los documentos WO09/049851, WO10/063670 y WO10/066780.

Se debe sobreentender que en aquellos compuestos de fórmula I, en los que G es un metal, amonio o sulfonio como se menciona anteriormente y por tanto representa un catión, la carga negativa correspondiente estará deslocalizada en gran parte en la unidad O-C=C=O.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sales.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula I, el sustituyente R es hidrógeno, alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, haloalquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, alqueno<sub>C<sub>2-6</sub></sub>, alquino<sub>C<sub>3-6</sub></sub>, bencilo o alcoxi<sub>C<sub>1-4</sub></sub>alquilo(C<sub>1-4</sub>), en particular hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, alilo, propargilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo o metoxietilo.

Preferiblemente, X, Y y Z indican alquilo<sub>C<sub>1-4</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3-6</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1-4</sub></sub> o halógeno, en particular metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, bromo o cloro, cuando m+n es 1-3, en particular, cuando m+n es 1-2.

Como alternativa, Y y Z, independientemente uno del otro, indican alquilo<sub>C<sub>1-4</sub></sub>, cicloalquilo<sub>C<sub>3-6</sub></sub>, alcoxi<sub>C<sub>1-4</sub></sub>, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquilo<sub>C<sub>1-4</sub></sub> o halógeno, en particular metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, en particular flúor o cloro, en particular en posición 4, cuando m+n es 1-3, en particular, cuando m+n es 1-2.

En los compuestos de fórmula I, el sustituyente A es alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub>, en particular metilo, etilo, isopropilo.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I), R es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, bencilo, metoximetilo, etoximetilo o metoxietilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno del otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo<sub>C<sub>1-2</sub></sub>, G es hidrógeno y A tiene los significados asignados al mismo anteriormente.

En un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I), R es metilo, etilo, metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno del otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo<sub>C<sub>1-2</sub></sub>, G es hidrógeno y A tiene los significados asignados al mismo anteriormente.

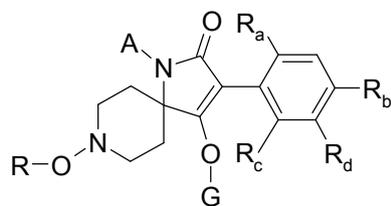
Q es (i).

En un grupo más preferido de compuestos de fórmula (I), R es metilo, etilo, metoximetilo, X es metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, bromo o cloro, Y y Z, independientemente uno del otro, son metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, flúor, cloro, bromo, fenilo o fenilo sustituido con halógeno o alquilo<sub>C<sub>1-2</sub></sub>, G es hidrógeno y A es metilo, etilo, isopropilo.

En otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I), R es metilo, X es metilo o metoxi, Y y Z, independientemente uno del otro, son metilo, etilo, metoxi, cloro o bromo, G es hidrógeno, metoxicarbonilo o propeniloxicarbonilo, y A es metilo o etilo.

Los compuestos de acuerdo con las siguientes tablas pueden prepararse de acuerdo con los métodos divulgados en la técnica mencionada anteriormente.

Tabla 1: Esta tabla divulga los 132 compuestos T1.001 a T1.132 de fórmula la:



donde R es CH<sub>3</sub>, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen a continuación:

N.º	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.001	Br	H	H	H
T1.002	Cl	H	H	H
T1.003	CH <sub>3</sub>	H	H	H

## ES 2 642 789 T3

N.º	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.004	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.005	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
T1.006	Br	Cl	H	H
T1.007	Cl	Br	H	H
T1.008	Cl	Cl	H	H
T1.009	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.010	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H
T1.011	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
T1.012	Cl	H	Cl	H
T1.013	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.014	Cl	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.015	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.016	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
T1.017	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.018	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.019	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.020	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.021	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
T1.022	Br	H	H	Cl
T1.023	Br	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.024	Br	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.025	Cl	H	H	Cl
T1.026	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.027	Cl	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.028	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
T1.029	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl
T1.030	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.031	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
T1.032	CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.033	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.034	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.035	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>
T1.036	OCH <sub>3</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.037	Cl	H	Cl	Br
T1.038	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Br
T1.039	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl
T1.040	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.041	Br	Cl	H	CH <sub>3</sub>

## ES 2 642 789 T3

N.º	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.042	Br	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.043	Cl	Cl	H	Cl
T1.044	Cl	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.045	Cl	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.046	Cl	CH <sub>3</sub>	H	Cl
T1.047	Cl	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.048	CH <sub>3</sub>	Br	H	CH <sub>3</sub>
T1.049	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.050	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.051	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.052	Br	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.053	Br	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.054	Br	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.055	Br	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.056	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.057	Cl	Cl	Cl	H
T1.058	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.059	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.060	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.061	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.062	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	H
T1.063	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.064	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.065	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.066	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.067	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.068	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.069	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.070	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.071	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.072	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.073	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.074	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.075	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.076	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Br	H
T1.077	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	Cl	H
T1.078	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.079	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

## ES 2 642 789 T3

N.º	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.080	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
T1.081	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Br	H
T1.082	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
T1.083	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.084	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.085	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H
T1.086	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.087	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.088	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.089	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.090	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
T1.091	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.092	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	H
T1.093	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
T1.094	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.095	OCH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	H
T1.096	OCH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H
T1.097	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H
T1.098	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H
T1.099	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.100	OCH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
T1.101	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
T1.102	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
T1.103	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br
T1.104	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.105	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
T1.106	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.107	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.108	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.109	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.110	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.111	Cyclo-C3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.112	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cyclo-C3	H
T1.113	CH <sub>3</sub>	F	H	Br
T1.114	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br
T1.115	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.116	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
T1.117	Cyclo-C3	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>

N.º	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>
T1.118	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.119	OCH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.120	Cyclo-C3	Cl	H	CH <sub>3</sub>
T1.121	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.122	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.123	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.124	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.125	Cyclo-C3	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.126	F	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.127	Cl	H	F	CH <sub>3</sub>
T1.128	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.129	Br	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
T1.130	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>
T1.131	CH <sub>3</sub>	H	Br	CH <sub>3</sub>
T1.132	Br	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Ciclo-C3 significa ciclopropilo.

- 5 Tabla 2: Esta tabla divulga los 132 T2.001 a T2.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- Tabla 3: Esta tabla divulga los 132 T3.001 a T3.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 10 Tabla 4: Esta tabla divulga los 132 compuestos T4.001 a T4.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- Tabla 5: Esta tabla divulga los 132 compuestos T5.001 a T5.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 15 Tabla 6: Esta tabla divulga los 132 compuestos T6.001 a T6.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- Tabla 7: Esta tabla divulga los 132 compuestos T7.001 a T7.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>3</sub>, A es t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 20 Tabla 40: Esta tabla divulga los 132 compuestos T40.001 a T40.132 de fórmula Ia, donde R es hidrógeno, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 25 Tabla 41: Esta tabla divulga los 132 compuestos T41.001 a T41.132 de fórmula Ia, donde R es hidrógeno, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- Tabla 42: Esta tabla divulga los 132 compuestos T42.001 a T42.132 de fórmula Ia, donde R es hidrógeno, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 30 Tabla 53: Esta tabla divulga los 132 compuestos T53.001 a T53.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- Tabla 54: Esta tabla divulga los 132 compuestos T54.001 a T54.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.
- 35 Tabla 55: Esta tabla divulga los 132 compuestos T55.001 a T55.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

Tabla 66: Esta tabla divulga los 132 compuestos T66.001 a T66.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

5 Tabla 67: Esta tabla divulga los 132 compuestos T67.001 a T67.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

Tabla 68: Esta tabla divulga los 132 compuestos T68.001 a T68.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

10 Tabla 79: Esta tabla divulga los 132 compuestos T79.001 a T79.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

15 Tabla 80: Esta tabla divulga los 132 compuestos T80.001 a T80.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

Tabla 81: Esta tabla divulga los 132 compuestos T81.001 a T81.132 de fórmula Ia, donde R es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

20 Tabla 92: Esta tabla divulga los 132 compuestos T92.001 a T92.132 de fórmula Ia, donde R es bencilo, A es CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

Tabla 93: Esta tabla divulga los 132 compuestos T93.001 a T93.132 de fórmula Ia, donde R es bencilo, A es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

25 Tabla 94: Esta tabla divulga los 132 compuestos T94.001 a T94.132 de fórmula Ia, donde R es bencilo, A es i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, G es hidrógeno y R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son como se definen en la tabla 1.

Las sales agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I son, por ejemplo, sales de adición de ácido. Esas sales se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido fosfórico o un ácido hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, ácidos alcanocarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos dicarboxílicos insaturados o saturados, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico o ftálico, ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, láctico, málico, tartárico o cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, ácidos alcano- o arilsulfónicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos con halógeno, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico.

Para aplicar un principio activo a insectos (en particular insectos resistentes a neonicotinoides) y/o cultivos de plantas útiles como requieren los métodos de la invención, dicho principio activo puede usarse en forma pura o, más típicamente, puede formularse en una composición que incluye, además de dicho principio activo, un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, una agente tensioactivo (AT). Los AT son agentes químicos que son capaces de modificar las propiedades de una superficie de contacto (por ejemplo, superficies de contacto de líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión superficial y dando lugar de ese modo a cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsión y humectación). Los AT incluyen tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos, así como mezclas de tensioactivos. Son ejemplos fosfatos adecuados, tales como sales de éster fosfórico de un aducto de *p*-nonilfenol/óxido de (4-14)etileno, o fosfolípidos. Fosfatos adecuados adicionales son tris-ésteres de ácido fosfórico con alcoholes alifáticos o aromáticos y/o bis-ésteres de ácidos alquilfosfónicos con alcoholes alifáticos o aromáticos, que son un adyuvante de tipo oleoso de alto rendimiento. Estos tris-ésteres se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO0147356, WO0056146, EP-A-0579052 o EP-A-1018299, o se pueden adquirir de proveedores comerciales con su nombre químico. Los tris-ésteres de ácido fosfórico preferidos para su uso en las nuevas composiciones son fosfato de tris-(2-etilhexilo), fosfato de tris-*n*-octilo y fosfato de tris-butoxietilo, donde el fosfato de tris-(2-etilhexilo) es el más preferido. Algunos bis-ésteres de ácidos alquilfosfónicos adecuados son 2-etilhexilfosfonato de bis(2-etilhexilo), *n*-octilfosfonato de bis(2-etilhexilo), butilfosfonato de dibutilo y tripropilfosfonato de bis(2-etilhexilo), donde el *n*-octilfosfonato de bis(2-etilhexilo) se prefiere de forma particular.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir además preferiblemente un aditivo que comprende un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de dichos aceites o mezclas de dichos aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso usada en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de un 0,01 a un 10%, basada en la mezcla de pulverización. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza tal como ADIGOR® y MERO®, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo, derivados metílicos, o un aceite de origen animal tal como aceite de pescado o sebo bovino.

Un aditivo preferido contiene, por ejemplo, como componentes activos esencialmente un 80% en peso de ésteres

alquílicos de aceites de pescado y un 15% en peso de aceite de colza metilado, y también un 5% en peso de emulsionantes y modificadores del pH habituales. Los aditivos oleosos especialmente preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, siendo especialmente importantes los derivados metílicos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico. Estos ésteres se conocen como laurato de metilo (CAS-111-82-0), palmitato de metilo (CAS-112-39-0) y oleato de metilo (CAS-112-62-9). Un derivado preferido de éster metílico de ácido graso es Emery® 2230 y 2231 (Cognis GmbH). Estos y otros derivados oleosos también se encuentran en el *Compendium of Herbicide Adjuvants*, 5.<sup>a</sup> edición, Universidad del Sur de Illinois, 2000. Además, se pueden emplear ácidos grasos alcoxilados como aditivos en las composiciones de la invención, así como aditivos con base de polimetilsiloxano, que se han descrito en el documento WO08/037373.

Por tanto, en realizaciones adicionales de acuerdo con cualquier aspecto de la invención mencionado anteriormente en este documento, el principio activo estará en forma de una composición que comprende adicionalmente un vehículo o diluyente agrícolamente aceptable.

Se prefiere que todas las composiciones (formulaciones tanto sólidas como líquidas) para su uso en la invención comprendan, en peso, de un 0,0001 a un 95% (incluidos), más preferiblemente de un 1 a un 85% (incluidos), por ejemplo, de un 5 a un 60% (incluidos) de principio activo. La composición generalmente se usa en métodos de la invención de manera que el principio activo se aplica a una concentración de 0,1 a 1000 ppm, preferiblemente de 0,1 a 500 ppm de principio activo. En particular, se usan mezclas de pulverización con concentraciones de principio activo de 50, 100, 200, 300 o 500 ppm.

Las tasas de aplicación (uso) del compuesto varían, por ejemplo, de acuerdo con el tipo de uso, el tipo de cultivo, el tipo de material de propagación vegetal (si es apropiado), pero es tal que el principio activo está en una cantidad eficaz para proporcionar el control (tal como el control de una plaga) y puede determinarse por ensayos y experimentación rutinaria conocida para los expertos en la materia.

Las tasas de aplicación por hectárea son generalmente de 1 a 2000 g de principio activo por hectárea, especialmente de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 20 a 600 g/ha, más preferiblemente de 12,5 a 500 g/ha, especialmente de 25 a 400 g/ha. Se prefieren tasas de aplicación de 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300 o 400 g de principio activo por hectárea. En el caso de que el compuesto se usara para tratamiento sobre el material de propagación vegetal, se aplicarían las tasas correspondientes.

Las composiciones se pueden seleccionar entre varios tipos de formulaciones, que incluyen polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), gránulos dispersables en agua (GD), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (LAc), líquidos de volumen ultrabajo (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EAg) como de agua en aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, formulaciones en forma de humo/niebla, suspensiones de cápsulas (SC) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido, en cualquier caso, dependerá del propósito particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula I.

Los polvos espolvoreables (PE) pueden prepararse mezclando el principio activo con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, diatomita, carbonato de calcio, tierras diatomáceas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros vehículos sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo mecánicamente la mezcla hasta un polvo fino.

Los polvos solubles (PS) pueden prepararse mezclando un compuesto de fórmula I con una o más sales inorgánicas solubles en agua (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos solubles en agua (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersabilidad/solubilidad en agua. A continuación, la mezcla se muele hasta obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos solubles en agua (GS).

Los polvos humectables (PH) pueden prepararse mezclando el principio activo con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferiblemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. A continuación, la mezcla se muele hasta obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (GD).

Los gránulos (GR) puede formarse granulando una mezcla del principio activo y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo, o a partir de gránulos sin tratar preformados por absorción del principio activo (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de batán, harina fósil, tierras diatomáceas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo el principio activo (o una solución del mismo, en un agente adecuado) sobre un material a básico (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secando si fuera necesario. Los agentes que se emplean habitualmente para facilitar la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como alcoholes, éteres, cetonas, ésteres y disolventes del petróleo aromáticos y alifáticos) y agentes aglutinantes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos,

dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También se pueden incluir uno o más aditivos diferentes en los gránulos (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

5 Los concentrados dispersables (CD) pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua o un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o éter de glicol. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o evitar la cristalización en un tanque de pulverización).

10 Los concentrados emulsionables (CE) o emulsiones de aceite en agua (EAg) pueden prepararse disolviendo el principio activo en un disolvente orgánico (que opcionalmente contiene uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para emplear en CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, por ejemplo, SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto de tipo CE puede emulsionar espontáneamente al añadir agua, para producir una emulsión con una estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización con un equipo adecuado. La preparación de una EAg implica obtener un compuesto de fórmula I como un líquido (si no es líquido a temperatura ambiente, puede fundirse a una temperatura razonable, típicamente por debajo de 70°C) o en solución (disolviéndolo en un disolvente apropiado) y después emulsionando el líquido o solución resultante en agua que contiene uno o más AT, a alta cizalla, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para emplear en EAg incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que presenten una solubilidad baja en agua.

25 Las microemulsiones (ME) pueden prepararse mezclando agua con una combinación de uno o más disolventes con uno o más AT para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. El principio activo inicialmente está presente en el agua o la mezcla de disolvente/AT. Los disolventes adecuados para emplear en ME incluyen los descritos anteriormente en este documento para su uso en CE o en EAg. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (que dicho sistema esté presente puede determinarse por mediciones de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para dilución en agua, quedando como una microemulsión o formando una emulsión convencional de aceite en agua.

35 Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas del principio activo. Los CS pueden prepararse por molienda con bolas o lecho del principio activo sólidos en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más agentes humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la que sedimentan las partículas. Como alternativa, el principio activo puede molerse en seco y añadirse a agua, que contiene agentes descritos anteriormente en este documento, para producir el producto final deseado.

45 Las formulaciones de aerosol comprenden el principio activo y un gas propulsor adecuado (por ejemplo *n*-butano). Los principios activos también pueden disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en bombas de pulverización no presurizadas, accionadas manualmente.

El principio activo puede mezclarse en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contiene el compuesto.

50 Las suspensiones de cápsulas (SC) pueden prepararse de una manera similar a la preparación de formulaciones de EAg pero con una fase de polimerización adicional de modo que se obtiene una dispersión acuosa de gotas de aceite, en que cada gota de aceite está encapsulada por una cubierta polimérica y contiene el principio activo y, opcionalmente, un vehículo o diluyente para el mismo. La cubierta polimérica se puede producir tanto mediante una reacción de policondensación interfacial como mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar liberación controlada del compuesto del principio activo. Los principios activos también pueden formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

60 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución sobre las superficies; la resistencia a la lluvia sobre superficies tratadas; o la captación o movilidad del principio activo. Dichos aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos de pulverización basados en aceites, por ejemplo, ciertos aceites minerales, aceites vegetales naturales (tales como aceite de soja y de colza) y/o aceites vegetales modificados (por ejemplo, aceites vegetales esterificados) y mezclas de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que pueden favorecer o modificar la acción del principio activo).

65 Las composiciones preferidas para su uso en los métodos de la invención están compuestos, en particular, de los

siguientes constituyentes (todo el tiempo, los porcentajes son en peso):

Concentrados emulsionables (CE):

- 5 principio activo: de un 1 a un 90%, preferiblemente de un 5 a un 20%  
 AT: de un 1 a un 30%, preferiblemente de un 10 a un 20%  
 disolvente: de un 5 a un 98%, preferiblemente de un 70 a un 85%

Polvos finos (PE):

- 10 principio activo: de un 0,1 a un 10%, preferiblemente de un 0,1 a un 1%  
 vehículo sólido/diluyente: de un 99,9 a un 90%, preferiblemente de un 99,9 a un 99%

Concentrados de suspensión (CS):

- 15 principio activo: de un 5 a un 75%, preferiblemente de un 10 a un 50%  
 agua: de un 94 a un 24%, preferiblemente de un 88 a un 30%  
 AT: de un 1 a un 40%, preferiblemente de un 2 a un 30%

Polvos humectables (PH):

- 20 principio activo: de un 0,5 a 90%, preferiblemente de un 1 a un 80%, más preferiblemente de un 20 a un 30%  
 AT: de un 0,5 a un 20%, preferiblemente de un 1 a un 15%  
 vehículo sólido: de un 5 a un 99%, preferiblemente de un 15 a un 98%

Gránulos (GR, GS, GD):

- 25 principio activo: de un 0,5 a un 60%, preferiblemente de un 5 a un 60%, más preferiblemente de un 50 a un 60%  
 vehículo sólido/diluyente: de un 99,5 a un 40%, preferiblemente de un 95 a un 40%, más preferiblemente de un 50 a un 40%

30 Un compuesto de fórmula I puede aplicarse a un insecto resistente a neonicotinoides o un cultivo de plantas útiles usando cualquier método de aplicación convencional con el que los expertos en la materia está familiarizado, tal como pulverización foliar o tratamiento de los materiales de propagación vegetal del cultivo. Asimismo, para métodos de control de la resistencia de insectos, los insecticidas neonicotinoides pueden aplicarse a un insecto/cultivo/material de propagación vegetal de partes útiles usando cualquier método de aplicación conocido. Pueden encontrarse directrices adicionales en la técnica, que incluyen, por ejemplo, consejos sobre la aplicación aportada en las etiquetas de los productos disponibles en el mercado.

35 En otro aspecto de la invención, el insecticida neonicotinoide se aplica al material de propagación vegetal (tal como semillas, plantas jóvenes, trasplantes, etc.) de los cultivos respectivos seguido de la aplicación foliar de un compuesto de fórmula (I) empezando en la fase de cultivo de 3 a 5 hojas hasta la fructificación. Se ha descubierto que empezando con la fase de cultivo de 3 a 5 hojas, cuando el nivel de control de los insectos por el insecticida neonicotinoide empieza a disminuir, puede conseguirse otro impulso en el control de los insectos por la aplicación foliar de un compuesto de fórmula (I) que, sorprendentemente, viene acompañada por pronunciados efectos de  
 40 potenciación del cultivo tales como un aumento en la formación de raíces finas, sincronización de la floración, resistencia a sequía y, en particular, un aumento en la producción.

A continuación se proporcionan ejemplos de formulaciones típicas (todo el tiempo, los porcentajes son en peso)

Ejemplo F1: Soluciones	a)	b)	c)	d)
principio activo	80%	10%	5%	95%
éter monometílico de etilenglicol	20%	-	-	-
polietilenglicol (peso mol.	-	70%	-	-
N-metil-2-pirrolidona	-	20%	-	-
aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
fracción de petróleo (intervalo de ebullición de 160-190 grados)	-	-	94%	-

45 Estas soluciones son adecuadas para aplicación en forma de microgotas.

Ejemplo F2: Gránulos	a)	b)	c)	d)
principio activo	5%	10%	8%	21%
caolín	94%	-	79%	54%
ácido silícico muy disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

50 El principio activo se disuelve en diclorometano, la solución se pulveriza sobre el vehículo y el disolvente posteriormente se retira por evaporación al vacío.

Ejemplo F3: Polvos finos	a)	b)
principio activo	2%	5%

ácido silícico muy disperso	1%	5%
talco	97%	-
caolín	-	90%

Las partículas listas para su uso se obtienen mezclando muy bien los vehículos con el principio activo.

**Ejemplo F4: Polvos humectables**

principio activo	25%
sulfato de sodio	5%
polietilenglicol éter de aceite de ricino (36-37 mol de óxido de etileno)	10%
aceite de silicona	1%
Agriadex	2%
ácido silícico muy disperso	10%
polvo de caolín	37%
polvo de agua alcalina el sulfito agotado	5%
Ultravon W-300% (sal disódica de ácido 1-bencil-2 heptadecilbencimidazol-X,X'-disulfónico)	5%

- 5 El principio activo se mezcla con los otros componentes de la formulación y la mezcla se muele en un molino adecuado para producir polvos humectables que pueden diluirse con agua para proporcionar suspensiones con la concentración deseada.

**Ejemplo F5: Polvos finos**

	a)	b)
principio activo	5%	8%
talco	95%	-
caolín	-	92%

- 10 Los polvos listos para su uso se obtienen mezclando el principio activo con el vehículo y moliendo la mezcla en un molino adecuado.

**Ejemplo F6: Gránulos de extrusión**

principio activo	10%
lignosulfonato de sodio	2%
carboximetilcelulosa	1%
caolín	87%

- 15 El principio activo se mezcla y muele con los otros componentes de la formulación y la mezcla posteriormente se humedece con agua. La mezcla humedecida se extruye y se granula y después los gránulos se secan en una corriente de aire.

**Ejemplo F7: Gránulos recubiertos**

principio activo	3%
polietilenglicol (peso mol. 200)	3%
caolín	94%

- 20 El principio activo finamente molido se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen gránulos recubiertos que no generan polvo.

**Ejemplo F8: Concentrado en suspensión**

principio activo	40%
etilenglicol	10%
nonilfenol polietilenglicol	6%
éter (15 mol de óxido de etileno)	
lignosulfonato de sodio	10%
carboximetilcelulosa	1%
solución acuosa de formaldehído (37%)	0,2%
emulsión acuosa de aceite de silicona (75%)	0,8%
agua	32%

- 25 El principio activo finamente molido se mezcla muy bien con los otros componentes de la formulación proporcionando un concentrado de suspensión del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier concentración deseada por dilución con agua.

**Ejemplo F9: Concentrados emulsionables**

	a)	b)	c)
principio activo	25%	40%	50%
dodecilbencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%

polietilenglicol éter de aceite de ricino (36 mol de óxido de etileno)	5%	-	-
tristirilfenol polietilenglicol éter (30 mol de óxido de etileno)	-	12%	4%
ciclohexanona	-	15%	20%
mezcla de xileno	65%	25%	20%

Pueden producirse emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de estos concentrados mediante dilución con agua.

Ejemplo F10: Polvos humectables	a)	b)	c)
principio activo	25%	50%	75%
lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
diisobutilnaftaleno-sulfonato de sodio	-	6%	10%
octilfenol polietilenglicol éter (7-8 mol de óxido de etileno)	-	2%	-
ácido silícico muy disperso	5%	10%	10%
caolín	62%	27%	-

5 El principio activo se mezcla con los otros componentes de la formulación y la mezcla se muele en un molino adecuado para producir polvos humectables que pueden diluirse con agua para proporcionar suspensiones con la concentración deseada.

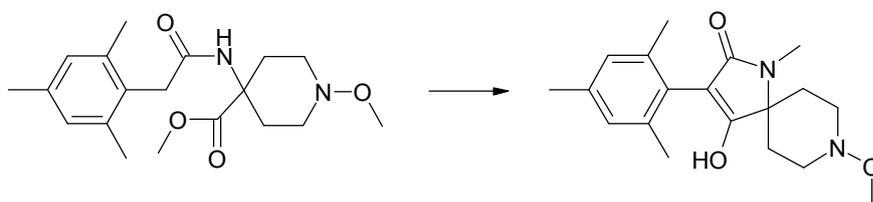
Ejemplo F11: Concentrado emulsionable	
principio activo	10%
octilfenol polietilenglicol éter (4-5 mol de óxido de etileno)	3%
dodecibencenosulfonato de calcio	3%
poliglicol éter de aceite de ricino (36 mol de óxido de etileno)	4%
ciclohexanona	30%
mezcla de xileno	50%

10 Pueden obtenerse emulsiones de cualquier concentración requerida a partir de este concentrado mediante dilución con agua.

15 A continuación se ilustrarán diversos aspectos y realizaciones de la presente invención más detalladamente a modo de ejemplo. Se comprenderá que se pueden realizar modificaciones de los detalles sin alejarse del alcance de la invención.

EJEMPLO 1: Preparación de 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1.2)

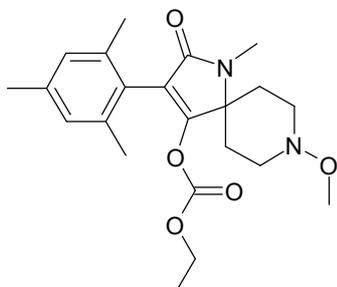
20 Etapa 1: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)  
[dos etapas (N-alkilación y ciclación de amida), procedimiento en un recipiente]



25 A una solución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetilamino]-piperidin-4-carboxílico [preparado de acuerdo con el documento WO09/049851] (850 mg, 2,44 mmol) en dimetilformamida (20 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (122 mg, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 2,81 mmol) en dos porciones. La  
30 mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se trató gota a gota con yoduro de metilo (0,175 ml, 398 mg, 2,81 mmol) y se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla enfriada de nuevo a 0°C se le añadió metóxido de sodio (198 mg, 3,66 mmol) en una porción, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas, a 40°C durante 30 minutos y después de la adición adicional de metóxido de sodio (~20 mg) a 50°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio  
35 acuoso enfriado en hielo, se acidificó a pH 5-6 con una solución acuosa de HCl y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto oleoso en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) y además se trituró con éter dietílico frío, se filtró y se secó. Rendimiento: 338 mg de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2) como un sólido, p.f. 241-243°C.  
40 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,44 (m a, 1H), 1,72 (m a, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,33 (m a, 1H), 2,48 (m a, 1H), 2,89

(señal a, 3H), 3,20 (m a, 1H), 3,27-3,43 (señales a, total 3H), 3,54 (s, 3H), 6,89 (s, 2H).  
LC/MS (ES+): 331 (M+H)<sup>+</sup>, LC/MS (ES-): 329 (M-H)<sup>-</sup>

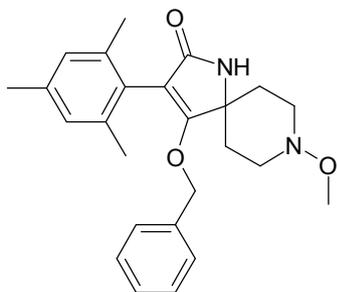
5 Etapa 2: Preparación de 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1.2)



10 A una solución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (238 mg, 0,72 mmol), trietilamina (0,15 ml, 109 mg, 1,08 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de etilo (0,075 ml, 85 mg, 0,79 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 5:1).  
15 Rendimiento: 145 mg de 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1.2) como un sólido blanco, p.f. 134-136°C.  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (t, 3H), 1,59 (m a, 1H), 1,83 (m a, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,36 (m a, 2H), 2,88 (m a, 1H), 2,95 (s a, 3H), 3,22 (m a, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 6,84 (s, 2H).  
20 LC/MS (ES+): 403 (M+H)<sup>+</sup>

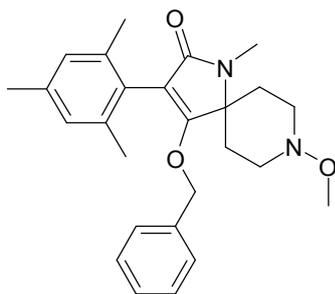
EJEMPLO 2: Preparación de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

25 Etapa 1: Preparación de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4)



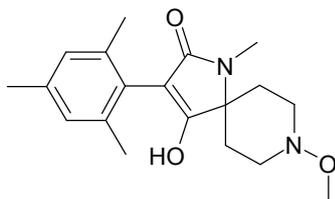
30 A una suspensión de 4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona [preparada de acuerdo con el documento WO09/049851] (67,0 g, 211,7 mmol) en acetona (900 ml) se le añadió gota a gota carbonato de potasio (35,1 g, 254,1 mmol), seguido de bromuro de bencilo (35,3 ml, 50,7 g, 296,4 mmol). La suspensión se agitó a reflujo durante una hora, después se vertió en agua enfriada en hielo y acetato de etilo. El precipitado resultante se retiró por filtración, se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío a 50°C durante una noche para producir  
35 un primer cultivo de producto como un sólido blanco (55,8 g). Las capas de las aguas madre se separaron, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en éter dietílico, se filtró y se secó para suministrar adicionalmente 22,6 g de producto. Rendimiento: 78,4 g de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4) como un sólido, p.f. 184-186°C.  
40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,66 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,13 (s a, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 3H).  
LC/MS (ES+): 407 (M+H)<sup>+</sup>

45 Etapa 2: Preparación de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.5)



5 A una solución de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (40,0 g, 98,4 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (108,3 ml, 108,3 mmol) durante una hora. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trató gota a gota con yoduro de metilo (6,75 ml, 15,4 g, 108,2 mmol) a 0°C durante 10 minutos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche y la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado frío. Las capas se separaron, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en éter dietílico, se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó. Rendimiento: 28,6 g de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.5) como un sólido, p.f. 139-141°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,52 (m a, 1H), 1,74 (m a, 1H), 2,11 (s a, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (m a, 2H), 2,92 (señal a, 3H), 3,12 (m a, 1H), 3,30 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,67 (señal a, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (m, 3H). LC/MS (ES<sup>+</sup>): 421 (M+H)<sup>+</sup>

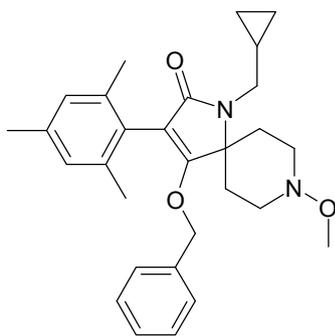
Etapa 3: Preparación de 4-hidroxí-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2)



20 A una solución de 4-benciloxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (22,6 g, 53,7 mmol) en metanol (226 ml) y agua (22,6 ml) en un hidrogenador de tipo agitador Parr se le añadió Pd al 5%/C (22,6 g). Después de la hidrogenación a 400 kPa (4 bares) de H<sub>2</sub> a 36°C durante 22 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con carbonato de sodio acuoso saturado en refrigeración con hielo. La capa orgánica se descartó, se acidificó la fase alcalina acuosa con refrigeración hasta pH 5-6 con una solución acuosa de HCl y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 13,0 g de 4-hidroxí-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) como un sólido, p.f. 239-241°C. Los datos espectrales fueron idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 1, etapa 1.

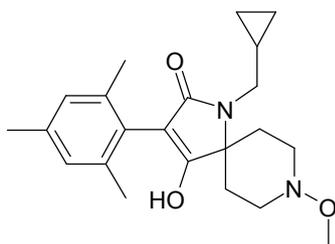
EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia): Preparación de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxí-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.8)

35 Etapa 1: Preparación de 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.8)



5 A una solución de 4-benciloxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.4) (1,0 g, 2,46 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió bromometil-ciclopropano (1,257 ml, 1,78 g, 13,16 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,50 g, 13,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 días, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se suspendió en acetato de etilo/heptano 1:5, se agitó durante una noche, se filtró y se secó para producir un primer cultivo de producto como un sólido blanco (350 mg). Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetona 10:1) para suministrar adicionalmente 205 mg de producto. Rendimiento: 555 mg de 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P3.8) como un sólido, p.f. 119-121°C. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,48 (m a, 1H), 1,83 (m a, 1H), 2,11 (s a, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (m a, 1H), 2,60 (m a, 1H), 3,12 (m a, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,24-3,41 (señales a, total 3H), 3,50 (s, 3H), 4,72 (señal a, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (m, 3H).  
15 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 461 (M+H)<sup>+</sup>

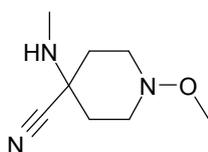
Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.8)



20 Se realizó la desbencilación usando un hidrogenador de flujo continuo H-Cube<sup>®</sup>: se disolvió 4-benciloxi-1-ciclopropilmetil-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (546 mg, 1,34 mmol) en metanol (47 ml) y esta solución de sustrato (0,029 M) se bombeó dos veces a través de un cartucho relleno de Pd al 5%/C a un caudal de 1 ml/min, una temperatura de 35°C y una presión de 200-300 kPa (2-3 bares). La solución de producto recogida se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1:1). Rendimiento: 215 mg de 1-ciclopropilmetil-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.8) como un sólido blanco, p.f. 223-225°C. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,43 (m a, 1H), 1,78 (m a, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,41 (m a, 1H), 2,62 (m a, 1H), 3,23 (señal a, total 3H), 3,28-3,45 (señales a, total 3H), 3,55 (s, 3H), 6,90 (s, 2H).  
30 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 371 (M+H)<sup>+</sup>, 369 (M-H)<sup>-</sup>

EJEMPLO 4: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

35 Etapa 1: Preparación de 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P5.1)



40 A una solución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74] (100 g, 0,77 mol), metilamina acuosa (40% en peso en H<sub>2</sub>O, 86 ml) y clorhidrato de metilamina (57,5 g,

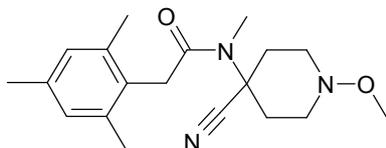
0,85 mol) en agua (700 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cianuro de potasio (55,5 g, 0,85 mol) en agua (150 ml) durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Durante los cinco días siguientes, la mezcla se trató adicionalmente con clorhidrato de metilamina (5 x 2,6 g, total 13,0 g), metilamina acuosa (5 x 4,3 ml, total 21,5 ml) y cianuro de potasio (5 x 2,5 g, total 12,5 g), y la agitación se continuó a

temperatura ambiente hasta que la reacción se consideró completa por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 500 ml y 4 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 113,0 g de 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) como un líquido rojo. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (s a, 1H), 1,62-2,22 (señales a, total 4H), 2,51 (s, 3H), 2,63-3,41 (señales a, total 4H), 3,51 (s, 3H).

IR (CN): ν 2220 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES+): 170 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: Preparación de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (compuesto P4.1)



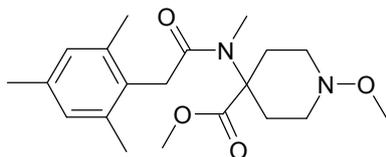
**Método A:** A una solución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (20,0 g, 118,2 mmol), trietilamina (24,6 ml, 17,9 g, 177,3 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,1 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0-5°C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (25,6 g, 130,0 mmol) en THF (25 ml) durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un total de tres horas, durante las que se trató adicionalmente con cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (5,4 g) y trietilamina (7 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo sólido se suspendió en éter dietílico (500 ml), se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se filtró y se secó. Rendimiento: 27,5 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (compuesto P4.1) como un sólido blanco, p.f. 171-178°C. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,01 (m a, 1H), 2,11 (m a, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,34 (m a, 1H), 2,57 (m a, 1H), 2,83 (m a, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,20 (m a, 1H), 3,34 (m a, 2H), 3,50 (s a, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,85 (s, 2H).

IR (CN): ν 2231 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES+): 330 (M+H)<sup>+</sup>

**Método B:** A una solución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (20,0 g, 118,2 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió gota a gota cloruro de (2,4,6-trimetil-fenil)-acetilo (25,6 g, 130,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua enfriada en hielo y se acidificó hasta pH 7 con una solución acuosa de HCl 2 N. El precipitado espeso resultante se filtró, se lavó con agua fría, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo sólido se suspendió en hexano, se agitó a temperatura ambiente, se filtró y se secó. Rendimiento: 32,7 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (compuesto P4.1) como un sólido amarillo pálido, p.f. 175-177°C. Los datos espectrales de este material fueron idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 4, etapa 2, método A.

Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4.2)



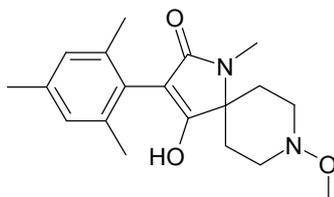
A una suspensión de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetamida (106,0 g, 0,322 mol) en metanol (222 ml) a 15-20°C se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (85,7 ml, 157,8 g, 1,609 mol) durante 75 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en hielo (1 kg), se agitó durante una hora, después se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso al 30% hasta pH 5-5,5 (refrigeración externa con hielo). La mezcla pastosa espesa se diluyó con agua (1000 ml) y se filtró. El residuo sólido se lavó con agua y hexano, se secó al aire y se secó adicionalmente sobre pentóxido de fósforo al vacío a 40°C durante dos horas. Para eliminar las impurezas inorgánicas (sulfato de sodio), el material sólido se diluyó con diclorometano (600 ml), se lavó con agua (2 x 300 ml), se extrajeron las fases acuosas una vez con diclorometano, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento:

85,4 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4.2) como un sólido blanco, p.f. 133-135°C.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,92 (m a, 1H), 2,04 (m a, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,27-2,49 (m a, 2H), 2,82 (m a, 2H), 3,14 (m a, 2H), 3,22 (s a, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,62 (s a, 5H), 6,82 (s, 2H).

5 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 363 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 4: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2)



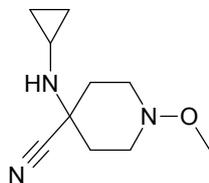
10

A una solución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{metil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (85,0 g, 234,5 mmol) en dimetilformamida (800 ml) a 0°C se le añadió metóxido de sodio (38,0 g, 703,5 mmol) en cuatro porciones y la agitación se continuó a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo y cloruro de amonio acuoso saturado, se acidificó hasta pH 5-6 con HCl concentrado y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y el residuo se secó al vacío. Rendimiento: 72,7 g de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) como un sólido.

15

20 Los datos espectrales de este material en bruto fueron idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 1, etapa 1.

#### EJEMPLO 5: Preparación de 4-ciclopropilamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P5.2)



25

A una solución de ciclopropilamina (1,4 ml, 1,14 g, 20,0 mmol) en metanol (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (20 ml, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se le añadió gota a gota 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74] (2,58 g, 20,0 mmol), seguida 10 minutos después por cianuro de potasio (1,3 g, 20,0 mmol) en agua (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche, se diluyó con agua y éter dietílico, separaron las capas y la fase acuosa se extrajo completamente con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 3,19 g de 4-ciclopropilamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto del título P5.2) como un aceite. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30

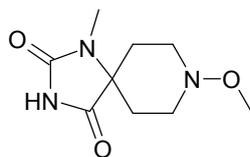
35

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,42 (m a, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,57-2,30 (señales a, total 5H), 2,31 (m, 1H), 2,63-3,41 (señales a, total 4H), 3,51 (s a, 3H).

IR (CN):  $\nu$  2223  $\text{cm}^{-1}$ . LC/MS (ES<sup>+</sup>): 196 (M+H)<sup>+</sup>

#### 40 EJEMPLO 6: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto P5.4)

Etapa 1: Preparación de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto P5.6)



45

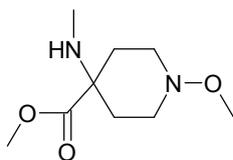
A una solución de 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) (10,0 g, 59,09 mmol) en diclorometano (180 ml) se le añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (5,14 ml, 8,36 g, 59,05 mmol) durante 15 minutos a 20-30°C. La suspensión amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró

para generar un sólido amarillo pálido. Este material se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (180 ml) acuoso, se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta 0°C y se acidificó hasta pH 5,5 con una solución acuosa de NaOH 4 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1:1). Rendimiento: 3,86 g de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (compuesto P5.6) como un sólido.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,33-2,41 (señales a, total 4H), 2,86 (s a, 3H), 3,09-3,42 (señales a, total 4H), 3,52 (s a, 3H), 7,76 (s a, 1H).

LC/MS (ES+): 214 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P5.4)



A una suspensión de 8-metoxi-1-metil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (3,36 g, 15,76 mmol) en agua (100 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,63 g, 15,75 mmol) y la mezcla se calentó en un aparato de microondas a 190°C durante 30 minutos, a 200°C durante una hora y adicionalmente a 210°C durante una hora hasta que se consideró completa por análisis de CL-EM. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3 (refrigeración con hielo) con una solución acuosa de HCl, se concentró al vacío, el residuo sólido se recogió en metanol caliente (40°C), se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a 40°C durante una noche. Rendimiento: 2,08 g de sal clorhidrato del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico.

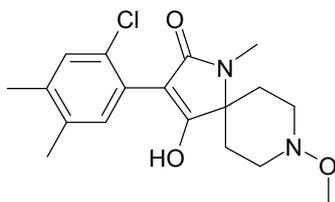
LC/MS (ES+): 189 (M+H)<sup>+</sup> de la base libre.

A una suspensión de sal clorhidrato del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (2,08 g, 9,26 mmol) en metanol (20 ml) a 0-5°C se le añadió cloruro de tionilo (2,41 ml, 3,97 g, 33,40 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 días. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo → acetato de etilo/metanol 20:1). Rendimiento: 76 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P5.4) como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,46-2,33 (señales a, total 5H), 2,22 (s a, 3H), 2,51-3,31 (señales a, total 4H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (s a, 3H).

IR (COOMe):  $\nu$  1726 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES+): 203 (M+H)<sup>+</sup>

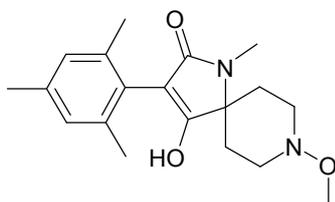
**EJEMPLO 7: Preparación de 3-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.26)**



A una solución de 2-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-metil-acetamida (compuesto P4.27) (1,15 g, 3,29 mmol) en metanol (~3 ml) a 10°C se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,876 ml, 16,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de tratamiento adicional con ácido sulfúrico concentrado (0,876 ml, 16,43 mmol) y agitación a 80°C durante una noche, se le añadió ácido sulfúrico concentrado adicional (0,876 ml, 16,43 mmol) y la agitación se continuó a 90°C durante otra noche. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó cuidadosamente con hidróxido de sodio acuoso al 30% hasta pH 5-6, el precipitado resultante se filtró y se secó para producir un primer cultivo de producto como un sólido beige (225 mg). Las aguas madre se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar adicionalmente 462 mg de producto como un sólido amarillento. Rendimiento: 687 mg de 3-(2-cloro-4,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.26) como un sólido, p.f. 191-192°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>): 1,49-2,57 (señales a, total 4H), 2,20 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,79-3,46 (señales a, total 4H), 3,00 (s a, 3H), 3,52 (s a, 3H), 4,40 (s a, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

LC/MS (ES+): 351/353 (M+H)<sup>+</sup>

EJEMPLO 8: Preparación alternativa de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2)

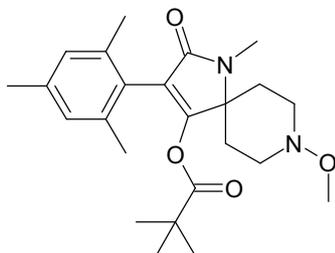
5

A una solución de 4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona [material de partida (MP) preparado de acuerdo con el documento WO09/049851] (500 mg, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en hexanos (3,32 ml, 3,32 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó una hora a 0°C, se trató gota a gota con yoduro de metilo (0,099 ml, 225 mg, 1,59 mmol) durante 10 minutos y se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó sobre cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo con éter metílico de *terc*-butilo (3 x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo (210 mg) se suspendió en hexano, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró y se secó. Rendimiento: 171 mg de una mezcla limpia de material de partida (MP) y 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2.2) como un sólido beige. El análisis por RMN de <sup>1</sup>H y CL-EM del material en bruto indicó una relación ~1:2,5 de esta mezcla de MP/compuesto P2.2.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, señales seleccionadas solamente): 6,86 (s, 2H, H<sub>arom</sub> MP), 6,89 (s, 2H, H<sub>arom</sub> compuesto P2.2); ambas señales en una relación de 1:2,6.

CL/EM (EN+): 317 (M+H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,40 min para MP. CL/EM (EN+): 331 (M+H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,46 min para compuesto P2.2. Ambas señales en una relación de 1:2,5 consideran las áreas de pico de UV a 220 nm.

25

EJEMPLO 9: Preparación de 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (compuesto P1.31)

30

A una solución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2.2) (350 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (0,221 ml, 160,7 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,143 ml, 140,1 mg, 1,16 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 344 mg de 8-metoxi-1-metil-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico (compuesto P1.31) como una goma incolora.

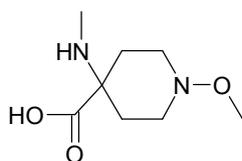
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (s a, 9H), 1,46-2,51 (señales a, total 4H), 2,14 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,70-3,46 (señales a, total 4H), 2,95 (s a, 3H), 3,54 (s, 3H), 6,82 (s, 2H).

LC/MS (ES+): 415 (M+H)<sup>+</sup>

45

EJEMPLO 10: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4.46)

Etapas 1: Preparación de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto P5.7)

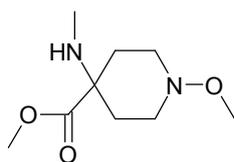


Se añadió 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P5.1) (3,0 g, 17,73 mmol) en dos porciones a ácido sulfúrico concentrado (30 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se obtuvo una solución amarilla que se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con agua enfriada en hielo (60 ml), se calentó a reflujo durante 4 horas, después se vertió en hielo (50 g) y se neutralizó con amoníaco acuoso al 25% en refrigeración a pH 7-8. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo sólido blanco se trituró con metanol caliente (40°C) (3 x 50 ml), se filtró y se concentraron las fases de metanol combinadas. El residuo se trató con tolueno (3 x 50 ml) para retirar el agua de forma azeotrópica hasta un peso constante, después se trituró con tetrahidrofurano, se filtró y se secó. Rendimiento: 2,30 g de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto P5.7) como un sólido blanco, p.f. >250°C.

<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O): 1,73 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,54 (d ap., 3H), 2,69 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,49 (d ap., 3H). Los datos espectrales están sugiriendo dos conformémeros principales en una relación de 1:1.

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 189 (M+H)<sup>+</sup>

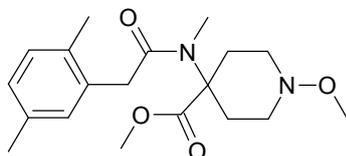
Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto P5.4)



A una suspensión de ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (2,0 g, 10,63 mmol) en metanol (50 ml) a 0-10°C se le añadió cloruro de tionilo (2,29 ml, 3,76 g, 31,57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada en hielo (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml) y diclorometano (4 x 50 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 0,76 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (compuesto P5.4) como un aceite naranja viscoso. Los datos espectrales de este material en bruto fueron idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 6, etapa 2.

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 203 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P4.46)



A una solución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-metilamino-piperidin-4-carboxílico (200 mg, 0,99 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió gota a gota cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo (240 mg, 1,31 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 6 horas, se vertió en agua enfriada en hielo, se acidificó hasta pH 7 con una solución acuosa de HCl 2 N y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 15 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 2:1). Rendimiento: 170 mg de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-metil-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P4.46) como una goma incolora.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,99 (m a, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,36 (m a, 2H), 2,79 (m a, 1H), 2,93 (m a, 1H), 3,06 (d ap., 3H), 3,21 (m a, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,68 (s a, 2H), 6,91 (s a, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 349 (M+H)<sup>+</sup>

Los compuestos de fórmula I de la tabla P1, los compuestos de fórmula II de la tabla P2 y los intermedios

enumerados en las tablas P3, P4 y P5 pueden prepararse por procedimientos análogos. Se usó cualquiera de los siguientes métodos de CL-EM para caracterizar los compuestos:

**Método A**

5 **EM:** espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 2,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, flujo de gas de cono (l/h) 50, flujo de gas de desolvatación (l/h) 400; intervalo de masa: de 150 a 1000 o de 100 a 900 Da.

10 **CL:** HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria (ZCQ) / bomba binaria (ZDQ), compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm, temp: 60°C; intervalo de longitud de DAD (nm): de 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v de HCOOH, B= acetonitrilo/metanol (4:1, v/v) + 0,04% v/v de HCOOH.

15

Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
20 2,90	95,0	5,0	1,700
3,00	95,0	5,0	1,700

**Método B**

25 **EM:** espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,80, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 350, flujo de gas de cono (l/h) INACTIVO, flujo de gas de desolvatación (l/h) 600; intervalo de masa: 150 a 1000 (100 a 1500 para masa baja) o 100 a 900 Da.

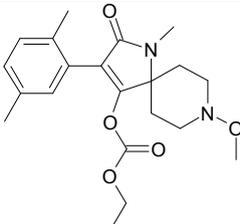
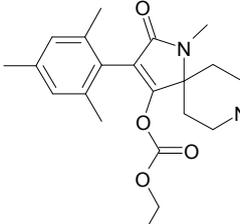
30 **CL:** HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm, temp: 60°C; intervalo de longitud de DAD (nm): de 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v de HCOOH, B= acetonitrilo/metanol (4:1, v:v) + 0,04% v/v de HCOOH.

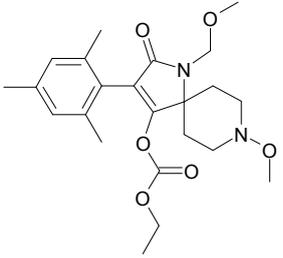
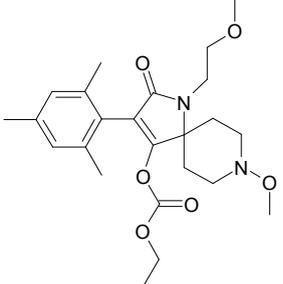
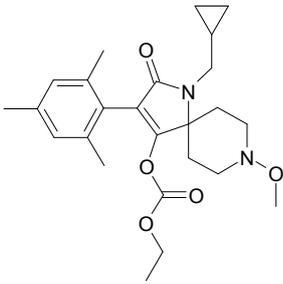
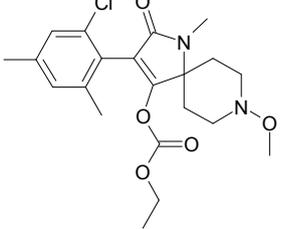
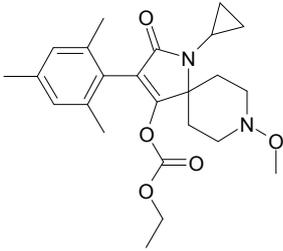
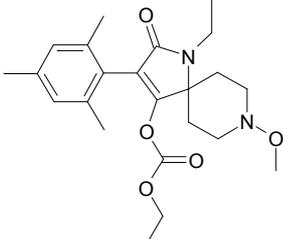
35

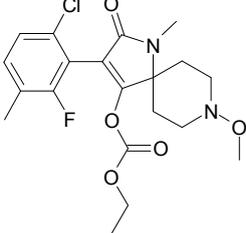
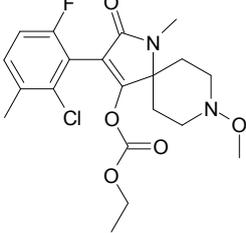
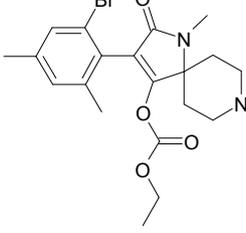
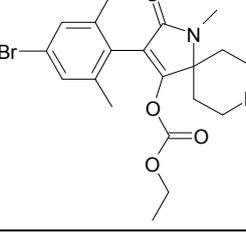
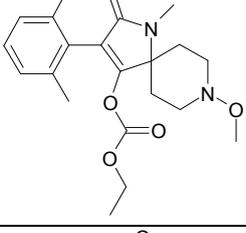
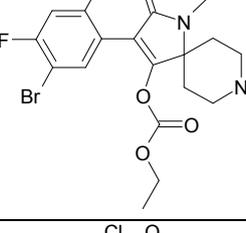
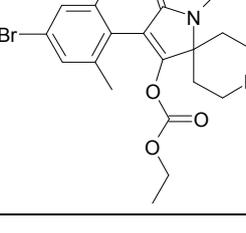
Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
40 3,00	95,0	5,0	1,700

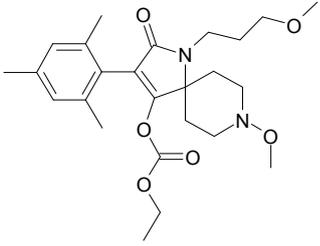
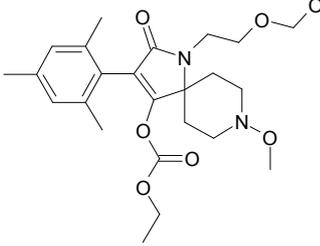
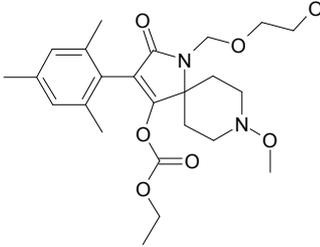
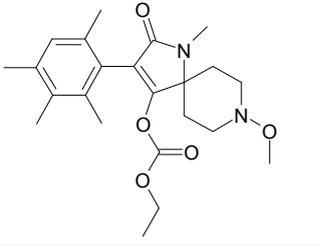
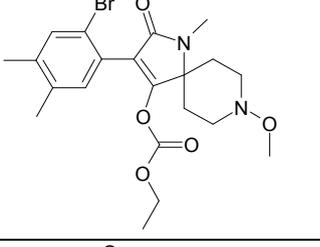
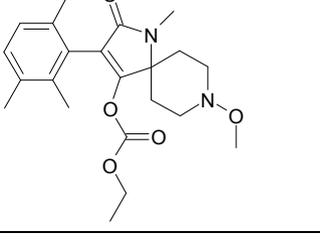
Los valores característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención ("T<sub>r</sub>", registrado en minutos) y el ion molecular enumerado en la tabla P1, la tabla P2, la tabla P3, la tabla P4 y en la tabla P5.

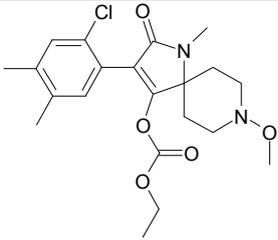
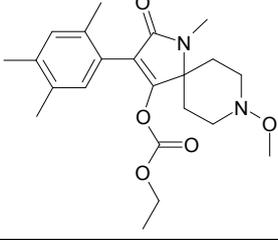
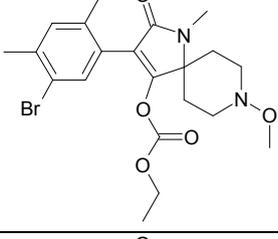
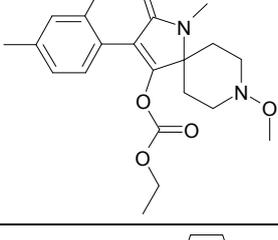
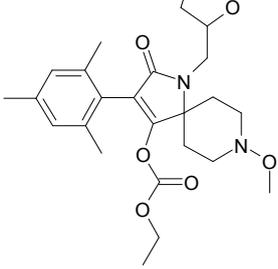
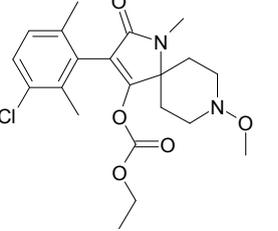
45 **Tabla P1: Datos físicos de compuestos de fórmula I:**

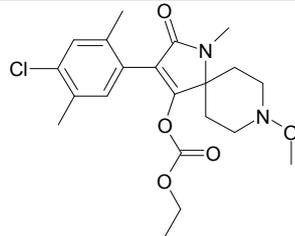
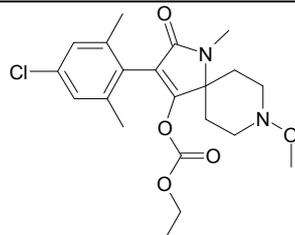
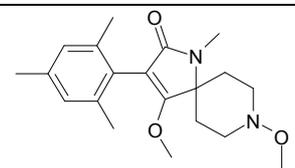
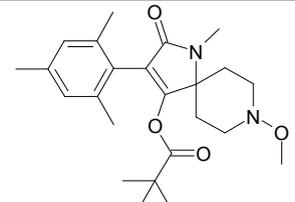
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1.1		96-110°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P1.2		134-136°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
	EJEMPLO 1, etapa 2		

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	de MS/RMN
P1.3*		goma	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD, señales seleccionadas solamente): 1,03 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,14 (s, 6H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 2,26 (s, 3H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 3,34 (s a, 3H, CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3,55 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 4,01 (c, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 6,89 (s, 2H, H <sub>arom</sub> ).
P1.4*		sólido	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1.5*		goma	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD): 0,38 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,02 (t, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,54 (m a, 1H), 1,88 (m a, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,48 (m a, 1H), 2,66 (m a, 1H), 2,83 (m a, 1H), 3,18 (m a, 1H), 3,30 (m a, 2H), 3,41 (m a, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,87 (s, 2H). LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 443 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 2,06 min
P1.6		164-167°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P1.7*		goma	LC/MS: 429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min
P1.8		101-103°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	de MS/RMN
P1.9		sólido	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,75 min
P1.10		47-50°C	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,73 min
P1.11		163-167°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,83 min
P1.12		126-127°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P1.13		106-109°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,74 min
P1.14		goma	LC/MS: 471/473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P1.15		87-89°C	LC/MS: 473/475/477 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,80 min

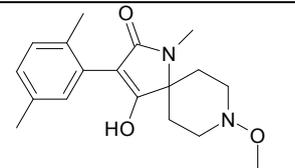
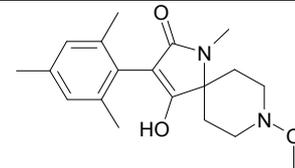
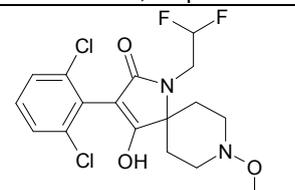
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	de MS/RMN
P1.16*		goma	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1.17*		goma	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P1.18*		goma	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1.19		sólido	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P1.20		158-159°C	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 1,16 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,20 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 2,22 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 2,94 (s a, 3H, N-CH <sub>3</sub> ; señal solapante con H de piperidinilo), 3,56 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 4,09 (c, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,07 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7,35 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ).
P1.21		goma	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min

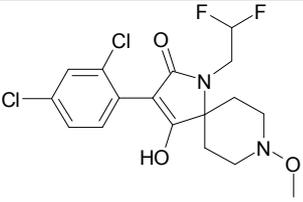
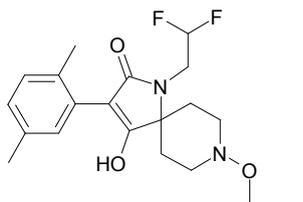
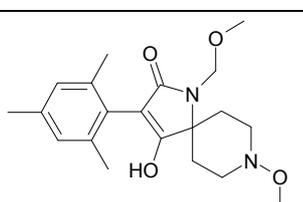
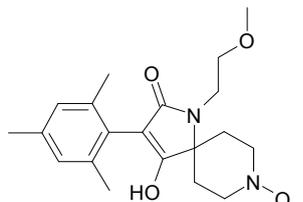
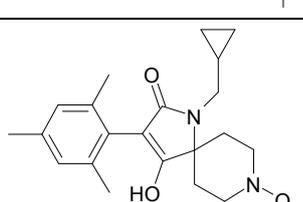
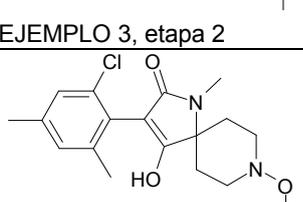
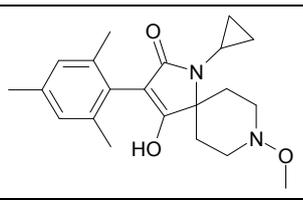
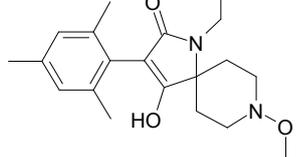
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1.22		149-150°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1.23		goma	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,83 min
P1.24		sólido	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,88 min
P1.25		sólido	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P1.26*		goma	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min
P1.27		goma	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1.28		goma	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P1.29		130-132°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P1.30			LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P1.31	 EJEMPLO 9	goma	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,00 min

\* No de acuerdo con la invención.

Tabla P2: Datos físicos de compuestos de fórmula II:

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2.1		121-123°C	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,49 min
P2.2	 EJEMPLO 1, etapa 1 ejemplo 2, etapa 3 EJEMPLO 4, etapa 4	241-243°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,44 min
P2.3*		sólido	<sup>1</sup> H-RMN (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1,75 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 6,30 (s a, 1H), 7,25- 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 1H).

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2.4*		sólido	<sup>1</sup> H-RMN (400MHz, CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 3,57 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5,85 (m, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6,52 (s a, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H, H <sub>arom</sub> ), 7,49 (d, 1H, H <sub>arom</sub> ).
P2.5*		sólido	<sup>1</sup> H-RMN (400MHz, CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 2,18 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 2,31 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 3,39 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5,78 (m, 1H, CHF <sub>2</sub> ), 6,19 (s a, 1H), 7,00 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7,08 (d, 1H, H <sub>arom</sub> ), 7,12 (d, 1H, H <sub>arom</sub> ).
P2.6*		205-207°C	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,47 min
P2.7*		sólido	LC/MS: 375 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min
P2.8*	 EJEMPLO 3, etapa 2	223-225°C	LC/MS: 371 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,76 min
P2.9		>240°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,48 min
P2.10*		208-211°C	LC/MS: 357 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,61 min
P2.11		218-221°C	LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2.12		sólido	LC/MS: 355/357 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,52 min
P2.13		54-57°C	LC/MS: 355/357 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,49 min
P2.14		sólido	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,48 min
P2.15		191-195°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min
P2.16		234-235°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P2.17		202-204°C	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,36 min
P2.18		goma	LC/MS: 399/401 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P2.19*		80-82°C	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD, señales seleccionadas solamente): 2,12 (s, 6H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 2,27 (s, 3H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 3,37 (s, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3,47 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe), 3,55 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3,65 (t, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe), 6,91 (s, 2H, H <sub>arom</sub> ).
P2.20*		79-81°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2.21*		181-183°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2.22		sólido	LC/MS: 345 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min
P2.23		191-193°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P2.24		192-194°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,41 min
P2.25		183-186°C	LC/MS: 331 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,56 min
P2.26		191-192°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
	ejemplo 7		
P2.27		138-142°C	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,49 min
P2.28		182-183°C	LC/MS: 395/397 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2.29		sólido	LC/MS: 317 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,47 min

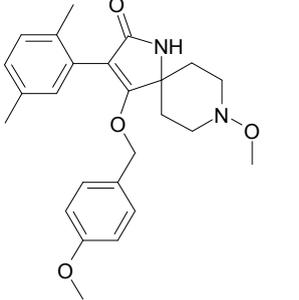
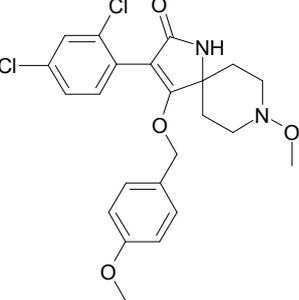
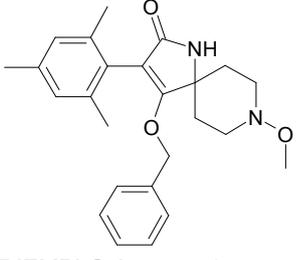
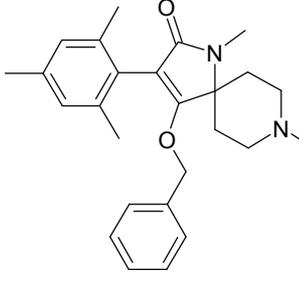
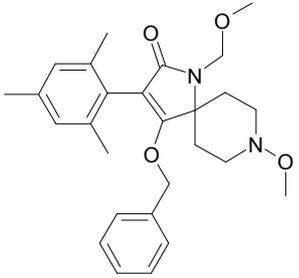
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2.30*		180-182°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,50 min
P2.31		goma	LC/MS: 365/367 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P2.32*		211-213°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2.33		sólido	LC/MS: 351/353 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,50 min
P2.34		>200°C	LC/MS: 415/417/419 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min

\* No de acuerdo con la invención.

Los intermedios de fórmula XIII o XIV de la tabla P3 pueden prepararse por procedimientos análogos.

5 Tabla P3: Datos físicos de intermedios de fórmula XIII o XIV:

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3.1*		128-131°C	Descrito en el documento WO09/049851

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3.2*		180-183°C	Descrito en el documento WO09/049851
P3.3*		111-113°C	Descrito en el documento WO09/049851
P3.4*	 <p data-bbox="370 1223 600 1249">EJEMPLO 2, etapa 1</p>	184-186°C	LC/MS: 407 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,02 min
P3.5	 <p data-bbox="370 1536 600 1563">EJEMPLO 2, etapa 2</p>	139-141°C	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,04 min
P3.6*		sólido	LC/MS: 451 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,08 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3.7*	<p>The structure shows a central carbon atom bonded to a 2,4,6-trimethylphenyl group, a benzyl group, and a piperidine ring. The piperidine ring has a methoxy group on the nitrogen. The central carbon is also bonded to a carbonyl group, which is further substituted with a 2-methoxyethyl group.</p>	sólido	LC/MS: 465 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min
P3.8*	<p>The structure is similar to P3.7*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a cyclopropylmethyl group.</p>	119-121°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,19 min
	EJEMPLO 3, etapa 1		
P3.9*	<p>The structure is similar to P3.7*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-propenyl group.</p>	134-136°C	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,14 min
P3.10	<p>The structure is similar to P3.7*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by an ethyl group.</p>	sólido	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,07 min
P3.11*	<p>The structure is similar to P3.7*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group.</p>	90-92°C	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,06 min
P3.12*	<p>The structure is similar to P3.7*, but the 2-methoxyethyl group is replaced by a 3-(2-methoxyethoxy)propyl group.</p>	68-70°C	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3.13*		sólido	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,07 min
P3.14*			LC/MS: 491 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,04 min

\* No de acuerdo con la invención.

Los intermedios de fórmula IV o XI de la tabla P4 pueden prepararse por procedimientos análogos.

5 Tabla P4: Datos físicos de intermedios de fórmula IV o XI:

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	EM/RMN
P4.1		175-177°C	LC/MS: 330 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
	EJEMPLO 4, etapa 2		
P4.2		133-135°C	LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,79 min
	EJEMPLO 4, etapa 3		
P4.3			LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.4			LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,79 min
P4.5			LC/MS: 354/356 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P4.6			LC/MS: 387/389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,73 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	EM/RMN
P4.7			LC/MS: 354/356 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,70 min
P4.8			LC/MS: 387/389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P4.9			LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.10			LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P4.11			LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.12			LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.13		sólido	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.14		sólido	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,80 min
P4.15		171-174°C	LC/MS: 316 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P4.16		139-141°C	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P4.17		goma	LC/MS: 398/400 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P4.18		sólido	LC/MS: 431/433 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,75 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	EM/RMN
P4.19			<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 3,15 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,50 (s a, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3,75 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> CO), 6,89 (s, 1H, H <sub>arom</sub> ).
P4.20			LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P4.21		goma	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P4.22		123-126°C	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P4.23			<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 2,13 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 2,22 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 2,25 (s, 3H, fenilo CH <sub>3</sub> ), 3,14 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,51 (s a, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 3,73 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> CO).
P4.24			<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , señales seleccionadas solamente): 3,52 (s a, 3H, NOCH <sub>3</sub> ).
P4.25			LC/MS: 330 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.26			LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P4.27		sólido	LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P4.28			
P4.29			
P4.30			

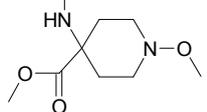
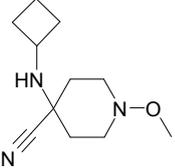
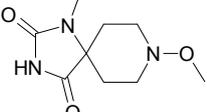
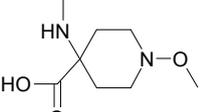
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	EM/RMN
P4.31		134-136°C	LC/MS: 400 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P4.32		132-134°C	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P4.33		144-146°C	LC/MS: 394/396 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P4.34		goma	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min
P4.35		sólido	LC/MS: 316 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P4.36		sólido	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P4.37		188-192°C	LC/MS: 350/352 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,75 min
P4.38		150-152°C	LC/MS: 383/385 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P4.39		sólido	LC/MS: 414/416/418 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P4.40		goma	LC/MS: 447/449/451 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P4.41			LC/MS: 356 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	EM/RMN
P4.42			LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P4.43		goma	LC/MS: 370 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,99 min
P4.44			
P4.45			
P4.46		goma	LC/MS: 349 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
	ejemplo 10, etapa 3		

Los intermedios de fórmula V, VII, VIII o IX de la tabla P5 pueden prepararse por procedimientos análogos.

5 Tabla P5: Datos físicos de intermedios de fórmula V, VII, VIII o IX:

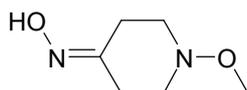
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN/IR
P5.1		líquido	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,36 (s a, 1H), 1,62-2,22 (señales a, total 4H), 2,51 (s, 3H), 2,63-3,41 (señales a, total 4H), 3,51 (s, 3H). LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 170 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,25 min
P5.2			LC/MS: 196 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,14 min IR (CN): ν 2223 cm <sup>-1</sup>
P5.3		aceite	LC/MS: 240 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,18 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN/IR
P5.4	 EJEMPLO 6, etapa 2 ejemplo 10, etapa 2	aceite	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,46-2,33 (señales a, total 5H), 2,22 (s a, 3H), 2,51-3,31 (señales a, total 4H), 3,51 (s, 3H), 3,72 (s a, 3H). LC/MS (ES+): 203 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,20 min
P5.5	 EJEMPLO 6, etapa 2 ejemplo 10, etapa 2		LC/MS: 210 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,10 min IR (CN): ν 2222 cm <sup>-1</sup>
P5.6	 EJEMPLO 6, etapa 1	sólido	LC/MS: 214 (M+H) <sup>+</sup> TR = 0,75 min
P5.7	 EJEMPLO 10, etapa 1	> 250°C	<sup>1</sup> H-RMN (D <sub>2</sub> O): 1,73 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,54 (d ap., 3H), 2,69 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,49 (d ap., 3H). LC/MS (ES+): 189 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,21 min

EJEMPLO 11 (ejemplo de referencia): Preparación de éster etílico del 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoxi-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto P1ii.2)

5

Etapa 1: Preparación de oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona



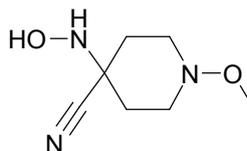
10 A una solución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74] (258 g, 2,0 mol) y trietilamina (305,2 ml, 221,9 g, 4,4 mol) en metanol (3000 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (277,6 g, 4,0 mol) y la mezcla de reacción calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con éter dietílico y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 286,25 g de oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona como un aceite viscoso incoloro. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,2-3,45 (señales a, total 8H), 3,55 (s, 3H), 8,65 (s a, 1H).  
 LC/MS (ES+): 145 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: Preparación de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.1)

20



25

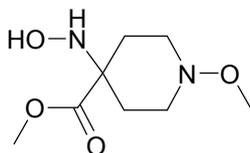
A una suspensión de oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona (240 g, 1,66 mol) y dihidrogenofosfato de potasio (792,9 g, 5,83 mol) en agua (200 ml) a 0-5°C se le añadió gota a gota (hay que tener precaución) una solución de cianuro de potasio (195,1 g, 3,0 mol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (matraz con tapón), se trató con otra porción de dihidrogenofosfato de potasio (79,3 g, 0,58 mol) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante otra noche. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, se retiró el semisólido por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, se combinaron todas las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de

sodio y se concentraron. El residuo se trituró con éter dietílico frío, se filtró y se secó. Rendimiento: 230,8 g de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo como un sólido castaño, p.f. 130-131°C.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,55-2,35 (señales a, total 4H), 2,60-3,45 (señales a, total 4H), 3,52 (s, 3H), 5,19 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H).

5 IR (CN):  $\nu$  2227,8  $\text{cm}^{-1}$ . LC/MS (ES+): 172 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 3: Preparación de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto 4ii.2)

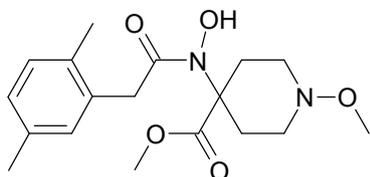


10 A una suspensión de 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (230 g, 1,34 mol) en diclorometano (2400 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (358 ml, 658,8 g, 6,72 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una hora. Se añadió gota a gota metanol (925,1 ml, 731,7 g, 22,8 mol) a 40°C y la mezcla se agitó a 40°C durante 4 horas. El diclorometano se retiró por destilación permitiendo que se calentara la mezcla de reacción a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (3 kg) y se neutralizó por la adición cuidadosa de hidróxido de sodio acuoso concentrado en primer lugar, seguido de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio, se extrajo con éter metílico de *terc*-butilo (10 x 300 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir un primer cultivo de producto (163,8 g). La extracción adicional de la capa acuosa con acetato de etilo suministró otros 35 g de producto en bruto. Rendimiento: 198,8 g de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico como un aceite viscoso pardo rojizo. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,50-2,40 (señales a, total 4H), 2,76 (m a, 2H), 3,01-3,32 (m a, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,58 (s a, 2H).

20 IR (COOMe):  $\nu$  1731,3  $\text{cm}^{-1}$ . LC/MS (ES+): 205 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 4: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.1)



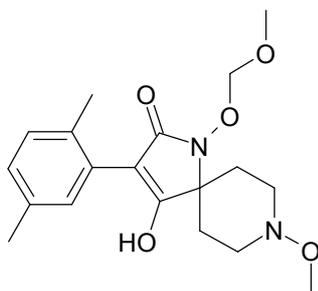
30 A una solución de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (50 g, 244,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0°C se le añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio (34,96 g, 416,2 mmol), seguido de una solución de cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo [preparado por tratamiento de ácido (2,5-dimetil-fenil)-acético con cloruro de oxalilo en diclorometano en condiciones convencionales] (44,72 g, 244,8 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó, el residuo diluyó con agua y acetato de etilo y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 250 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se trituró con una solución fría de éter dietílico/hexano 1:1, se filtró y se secó para producir 36,4 g como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1) para producir adicionalmente 4,2 g de producto. Rendimiento: 40,6 g de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.1), p.f. 137-139°C.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,99-3,32 (señales a, total 8H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 6,43 (s a, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (d, 1H).

40 LC/MS (ES+): 351 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 5: Preparación de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2)

50 [dos etapas (O-alkilación y ciclación de ácido hidroxámico), procedimiento en un recipiente]

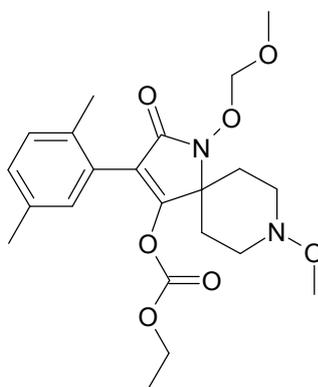


A una solución de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (35 g, 100,0 mmol) en dimetilformamida (300 ml) a 0°C se le añadió hidruro sódico (5,02 g, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 115,0 mmol) en 5 porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se trató gota a gota con éter metílico de clorometilo (8,96 ml, 9,5 g, 118,0 mmol) y se agitó adicionalmente a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla enfriada de nuevo a 0°C se le añadió metóxido de sodio (8,1 g, 150 mmol) en una porción, y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo (500 ml), se acidificó hasta pH 5-6 con una solución acuosa de HCl y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto oleoso en bruto se trituroó con una solución fría de éter dietílico/hexano 1:1, se filtró y se secó para producir 15,8 g como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1) para producir adicionalmente 2,1 g de producto. Rendimiento: 17,9 g de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2), p.f. 136-138°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,44-2,72 (señales a, total 4H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,78-3,48 (señales a, total 4H), 3,59 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,41 (s, 1H), 5,12 (m a, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (d, 1H) (mezcla de tautómeros cetoenol, señales del isómero de forma diceto principal mostradas).

LC/MS (ES+): 363 (M+H)<sup>+</sup>, LC/MS (ES-): 361 (M-H)<sup>-</sup>

Etapa 6: Preparación de éster etílico del 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoxi-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.2)



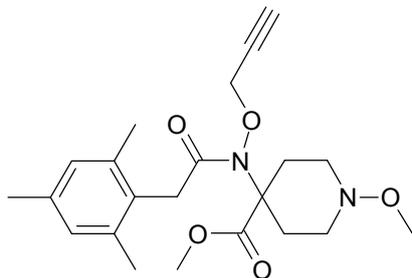
A una solución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (9,0 g, 24,83 mmol), trietilamina (6,9 ml, 5,0 g, 49,66 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (3,09 ml, 3,5 g, 32,28 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar las sales. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1). Rendimiento: 9,63 g de éster etílico del 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.2) como un sólido blanco, p.f. 109-111°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,06 (t, 3H), 1,75-2,05 (m a, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (m a, 2H), 2,89 (m a, 1H), 3,15-3,45 (m a, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,99 (c, 2H), 5,07 (s a, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

LC/MS (ES+): 435 (M+H)<sup>+</sup>

**EJEMPLO 12 (ejemplo de referencia): Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.8)**  
(O-alkilación y ciclación por etapas de ácido hidroxámico)

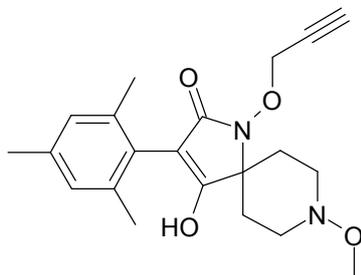
Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.4)



5

A una solución de éster metílico del ácido 4-{hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 4) (500 mg, 1,37 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (66 mg, dispersión al 55% p/p en aceite mineral, 1,51 mmol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se trató gota a gota con bromuro de propargilo (202 mg, 1,65 mmol) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar las sales. El filtrado se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2). Rendimiento: 321 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.4) como una goma incolora.  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,90-3,34 (señales a, total 8H), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,65-4,89 (m a, 2H), 6,84 (s, 2H).  
 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 403 (M+H)<sup>+</sup>

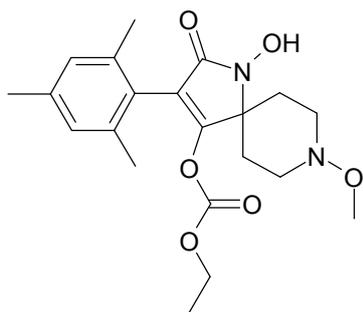
Etapa 2: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.8)



A una solución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-{prop-2-iniloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-piperidin-4-carboxílico (150 mg, 0,41 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a 0°C se le añadió metóxido de sodio (33 mg, 0,62 mmol) en una porción y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo, se acidificó hasta pH 5-6 con una solución acuosa de HCl, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1). Rendimiento: 14 mg de 4-hidroxi-8-metoxi-1-prop-2-iniloxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.8) como un sólido castaño.  
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,97-2,08 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,04 (s a, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,76 (s a, 2H), 6,89 (s, 2H).  
 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 371 (M+H)<sup>+</sup>

EJEMPLO 13 (ejemplo de referencia): Preparación de 8-metoxi-2-oxo-1-(tetrahydro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.9)

Etapa 1: Preparación de 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.11)

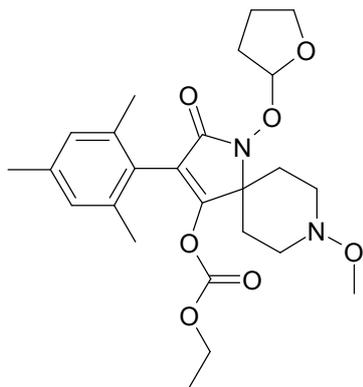


5 A una solución de 8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.7 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 6) (1,0 g, 2,23 mmol) en bromotrimetilsilano (4,33 ml, 5,12 g, 33,44 mmol) en atmósfera de argón se le añadieron tamices moleculares de 3Å (0,5 g) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró, el filtrado se evaporó, el residuo se trituró con éter dietílico frío, se filtró y se secó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano → diclorometano/metanol 20:1 → 10:1). Rendimiento: 580 mg de 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.11) como un sólido blanco, p.f. 154-155°C.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,03 (t, 3H), 2,03 (m a, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,22 (m a, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,94 (m a, 1H), 3,28 (m a, 2H), 3,44 (m a, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 6,87 (s, 2H).

15 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 405 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 2: Preparación de 8-metoxi-2-oxo-1-(tetrahydro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.9)

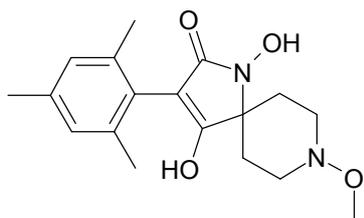


20 A una solución de 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (150 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (3 ml) en atmósfera de argón se le añadió 2,3-dihydrofurano (56 µl, 52 mg, 0,74 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1). Rendimiento: 114 mg de 8-metoxi-2-oxo-1-(tetrahydro-furan-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.9) como una goma incolora.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,02 (t, 3H), 1,70-2,22 (señales a, total 6H), 2,12 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31-2,68 (m a, 2H), 2,86 (m a, 1H), 3,20 (m a, 1H), 3,39 (m a, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,00 (c, 2H), 4,18 (c, 1H), 5,62 (s a, 1H), 6,88 (s, 2H).

30 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 475 (M+H)<sup>+</sup>

35 EJEMPLO 14 (ejemplo de referencia): Preparación de 1,4-dihidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.4)

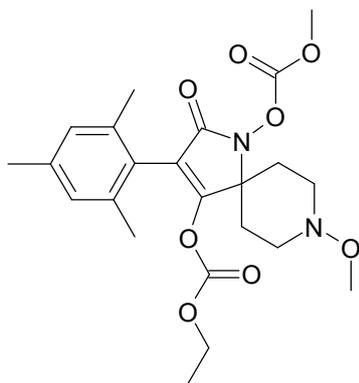


A una solución de 4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.6 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 5) (500 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de argón a 0°C se le añadieron tamices moleculares de 3Å (0,5 g), seguido de bromotrimetilsilano (1,72 ml, 2,03 g, 13,28 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se vertió en agua fría, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo completamente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 40 mg de 1,4-dihidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.4) como un sólido blanco, p.f. 152-154°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,82-2,58 (señales a, total 4H), 2,12 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,93-3,46 (señales a, total 4H), 3,57 (s a, 3H), 6,89 (s, 2H), 9,97 (s a, 1H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 333 (M+H)<sup>+</sup>

**EJEMPLO 15 (ejemplo de referencia):** Preparación de 8-metoxi-1-metoxicarboniloxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.13)



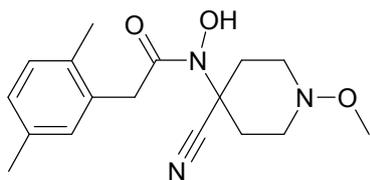
A una solución de 1-hidroxi-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (ejemplo de preparación 13, etapa 1; compuesto P1ii.11) (140 mg, 0,33 mmol), trietilamina (93 µl, 68 mg, 0,67 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de metilo (33 µl, 41 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar las sales. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 15 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2). Rendimiento: 30 mg de 8-metoxi-1-metoxicarboniloxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.13) como una goma incolora.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,06 (t, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,20 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,75-3,16 (m a, total 2H), 3,34 (m a, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (c, 2H), 6,85 (s, 2H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 463 (M+H)<sup>+</sup>

**EJEMPLO 16:** Preparación alternativa de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.1)

Etapa 1: Preparación de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (compuesto P3ii.2)



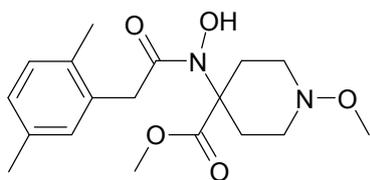
5 A una solución de 4-hidroxi-amino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (ejemplo de preparación 11, etapa 2) (4,0 g, 23,4 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (3,0 g, 35,7 mmol) en acetato de etilo (35 ml) y agua (25 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de (2,5-dimetil-fenil)-acetilo (4,2 g, 23,0 mmol) en acetato de etilo (35 ml) durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante dos horas. Las capas del sistema bifásico se separaron, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/hexano 1:2 → 1:1 → 2:1).

10 Rendimiento: 1,55 g de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (compuesto P3ii.2) como un sólido blanco, p.f. 153-156°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,11 (m a, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (m a, 2H), 2,77 (m a, 1H), 3,10 (m a, 2H), 3,31 (m a, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,83 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

IR (CN): ν 2238,0 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES<sup>+</sup>): 318 (M+H)<sup>+</sup>

15 Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P3ii.1)



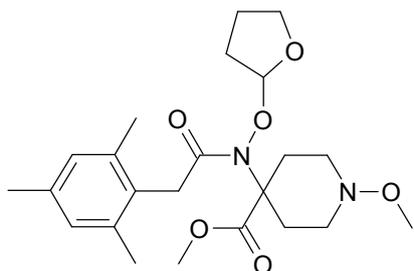
20 A una solución de N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-2-(2,5-dimetil-fenil)-N-hidroxi-acetamida (1,5 g, 4,73 mmol) en metanol (15 ml) a 0°C se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,26 ml, 2,3 g, 23,64 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 40 horas. La mezcla se vertió en hielo (50 g), se neutralizó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 2:1) para producir 136 mg de un sólido blanquecino. Este material se trituró con una solución de éter metílico de *terc*-butilo/hexano 1:4 (2-3 ml), se filtró y se secó. Rendimiento: 82 mg de éster metílico del ácido 4-[[2-(2,5-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P3ii.1) como un sólido blanco, p.f. 140-142°C.

30 Los datos espectrales fueron idénticos a los descritos anteriormente en el ejemplo de preparación 11, etapa 4.

EJEMPLO 17 (ejemplo de referencia): Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahydrofuran-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.18)

35 (O-tetrahydrofuranoilación y ciclación por etapas de ácido hidroxámico)

Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-((tetrahydrofuran-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino)-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.6)



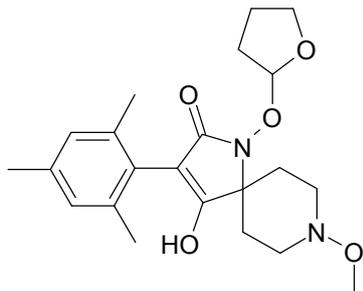
40 A una solución de éster metílico del ácido 4-[[hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.3 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 4) (70 g, 192,1 mmol) en diclorometano (1500 ml) en atmósfera de argón se le añadió 2,3-dihidrofurano (29,1 ml, 26,9 g, 384,1 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,94 g, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

45

reflujo durante 7 horas, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano, se filtró y el sólido se secó al vacío. Rendimiento: 70,0 g de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-((tetrahidrofuran-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino)-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.6) como un sólido, p.f. 107-109°C. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,79-2,36 (señales a, total 6H), 2,15 (s a, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,26 (m a, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,68 (m a, 1H), 6,80 (s, 2H).  
LC/MS (ES+): 435 (M+H)<sup>+</sup>

10 Etapa 2: Preparación de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahidrofuran-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.18)



15 A una solución de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-((tetrahidrofuran-2-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino)-piperidin-4-carboxílico (70 g, 161,1 mmol) en dimetilformamida (350 ml) a 10°C se le añadió metóxido de sodio (26,9 g, 483,3 mmol) en cuatro porciones y la agitación se continuó a 10°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo completamente con acetato de etilo (6 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se secaron al vacío. El residuo se trituró con hexano, se filtró y el sólido se secó. Rendimiento: 51,0 g de 4-hidroxi-8-metoxi-1-(tetrahidrofuran-2-iloxi)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.18) como un sólido castaño, p.f. 144-146°C.

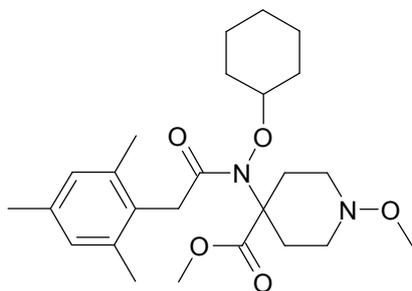
20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,75-2,19 (señales a, total 6H), 2,11 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,28-2,55 (m, 2H), 3,13-3,30 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 6,87 (s, 2H).

25 LC/MS (ES+): 403 (M+H)<sup>+</sup>

EJEMPLO 18 (ejemplo de referencia): Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.26)

(O-alkilación mediante Mitsunobu y ciclación por etapas de ácido hidroxámico)

30 Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.8)

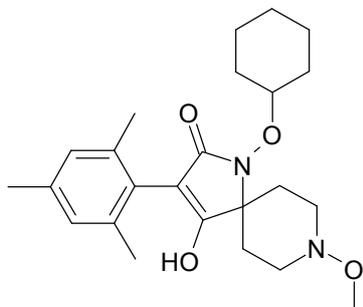


35 A una solución de trifetilfosfina (0,81 g, 3,09 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,64 ml, 0,66 g, 3,10 mmol) y el precipitado resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. El éster metílico del ácido 4-{hidroxil-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.3) obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 4) (1,0 g, 2,74 mmol) se añadió adicionalmente en una porción, seguido de una solución de ciclohexanol (0,33 ml, 0,31 g, 3,10 mmol) en THF (2 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:3). Rendimiento: 690 mg de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.8)

45 como una goma incolora.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,17-1,59 (señales a, total 7H), 1,68 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,17 (s a, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 2H), 6,80 (s, 2H).  
LC/MS (ES+): 447 (M+H)<sup>+</sup>

5 Etapa 2: Preparación de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.26)



10 A una solución de éster metílico del ácido 4-{ciclohexiloxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (600 mg, 1,34 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se le añadió metóxido de sodio (217 mg, 4,02 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo completamente con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:1). Rendimiento: 329 mg de 1-ciclohexiloxi-4-hidroxi-8-metoxi-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto del título P2ii.26) como una espuma un poco castaña. La trituración con hexano dio un sólido blanco, p.f. 115-118°C.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,20-1,38 (m, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 6,90 (s, 2H).  
LC/MS (ES+): 415 (M+H)<sup>+</sup>.

20 EJEMPLO 19: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.26)

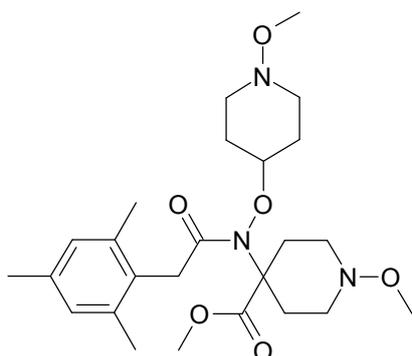
25 Etapa 1: Preparación de 1-metoxi-piperidin-4-ol



30 A una solución de 1-metoxi-piperidin-4-ona [preparada de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1867-74] (15,0 g, 116,1 mmol) en etanol (430 ml) se le añadió borohidruro de sodio al 96% (2,29 g, 58,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se evaporó a la mitad de su volumen, se vertió sobre cloruro de amonio acuoso saturado frío y se extrajo completamente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo). Rendimiento: 10,9 g de 1-metoxi-piperidin-4-ol como un líquido.

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,46-2,06 (señales a, total 5H), 2,34-3,40 (señales a, total 4H), 3,53 (s, 3H), 3,59-3,96 (señales a, total 1H).  
LC/MS (ES+): 132 (M+H)<sup>+</sup>

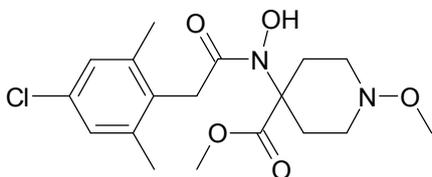
40 Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P3ii.26)



5 A una solución de trifenilfosfina (1,11 g, 4,23 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,83 g, 4,24 mmol) y el precipitado resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. El éster metílico del ácido 4-{hidroxi-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino}-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.3  
 10 obtenido en analogía al ejemplo de preparación 11, etapa 4) (1,3 g, 3,57 mmol) se añadió adicionalmente en una porción, seguido de una solución de 1-metoxi-piperidin-4-ol (0,53 g, 4,04 mmol) en THF (6 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexano y se filtró para retirar parte del óxido de trifenilfosfina insoluble. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/heptano 3:7 → acetato de etilo). Rendimiento: 861 mg de éster metílico del ácido 1-metoxi-4-[(1-metoxi-piperidin-4-iloxi)-[2-(2,4,6-trimetil-fenil)-acetil]-amino]-piperidin-4-carboxílico puro (compuesto del título P3ii.26) como una goma incolora, seguido de una segunda fracción de compuesto P3ii.26 (701 mg) contaminado ligeramente con óxido de trifenilfosfina.  
 15 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, señales seleccionadas solamente): 2,19 (s, 6H, mesitilo CH<sub>3</sub>), 2,23 (s, 3H, mesitilo CH<sub>3</sub>), 3,52 (s a, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3,54 (s a, 3H, NOCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 6,82 (s, 2H, mesitilo H<sub>arom</sub>).  
 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 478 (M+H)<sup>+</sup>

20 EJEMPLO 20 (ejemplo de referencia): Preparación de éster etílico del 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarboniloxi-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto P1ii.115)

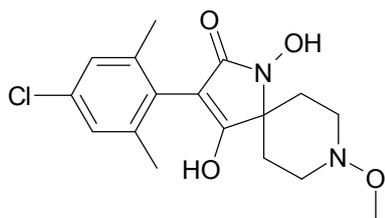
Etapa 1: Preparación de éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P3ii.34)



25 A una solución de cloruro de (4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetilo (2,90 g, 13,4 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio (1,90 g, 22,7 mmol) a 0°C, seguido de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (ejemplo de preparación 11, etapa 3; compuesto P4ii.2) (2,73 g, 13,4 mmol) disuelto en THF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, indicada por CCP y CL/EM, la mezcla de reacción se filtró y el residuo (NaCl) se lavó con THF. El filtrado se concentró a sequedad y se agitó varias veces con pequeñas cantidades de una mezcla de éter/hexano (1:1) para retirar los productos secundarios. Finalmente, el compuesto se lavó con éter para producir éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico puro (compuesto P3ii.34) como un sólido blanco. Rendimiento: 3,7 g, p.f. 228-231°C.

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,77-1,91 (m a, 1H), 1,91-2,05 (m a, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,30-2,42 (m a, 1H), 2,45-2,55 (m a, 1H; cubierto por el pico de disolvente DMSO), 2,62-2,80 (m a, 2H), 3,05-3,21 (m a, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,70-3,85 (m a, 2H), 7,05 (s, 2H).  
 LC/MS (ES<sup>+</sup>): 385/387 (M+H)<sup>+</sup>

40 Etapa 2: Preparación de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.103)

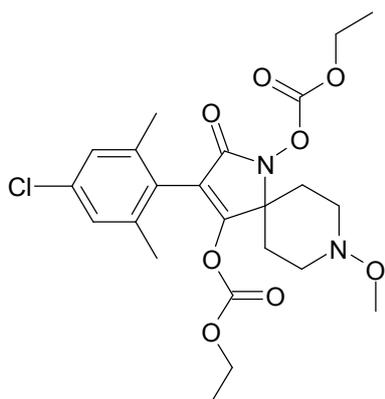


A una suspensión de éster metílico del ácido 4-[[2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetil]-hidroxi-amino]-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (0,40 g, 1,04 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C se le añadió terc-butóxido de potasio (0,35 g, 3,12 mmol) en porciones. Después de completarse la adición, se continuó la agitación a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (0°C), el pH se ajustó hasta aprox. 5,5 añadiendo HCl 1 N y después se extrajo completamente con acetato de etilo (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo/ciclohexano 1:1 → acetato de etilo). Rendimiento: 0,14 g de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.103) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,95-2,10 (m a, 2H), 2,15-2,30 (m a, 2H), 2,18 (s, 6H), 3,20-3,50 (m a, total 4H), 3,55 (s, 3H), 7,14 (s, 2H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 353/355 (M+H)<sup>+</sup>

Etapa 3: Preparación de éter etílico del 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarbonilo-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.115)

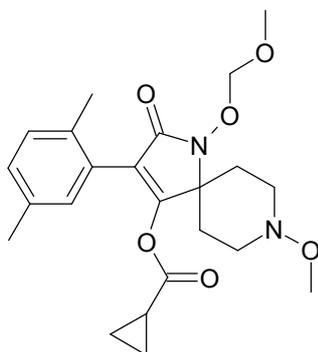


A una solución de 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1,4-dihidroxi-8-metoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (140 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 72 mg, 0,71 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (0,05 ml, 52 mg, 0,48 mmol) disuelto en THF (2 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 30 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (0°C) y se extrajo completamente tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material de partida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:4). Rendimiento: 70 mg de éter etílico del 3-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-1-etoxicarbonilo-8-metoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.115) como una goma incolora.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,09 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,08-2,30 (m a, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,70-3,13 (m a, total 2H), 3,20-3,42 (m a, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,03 (c, 2H), 4,38 (c a, 2H), 7,05 (s, 2H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 497/499 (M+H)<sup>+</sup>

EJEMPLO 21 (ejemplo de referencia): Preparación de 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico (compuesto P1ii.4)

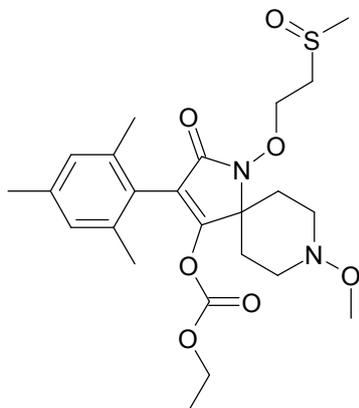


5 A una solución de 3-(2,5-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.2) (200 mg, 0,55 mmol), trietilamina (0,153 ml, 111 mg, 1,10 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano (6 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro del ácido ciclopropanocarboxílico (0,066 ml, 75 mg, 0,72 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y se filtró para retirar las sales. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2) para producir 200 mg de un producto oleoso. Este material se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó. Rendimiento: 190 mg de 3-(2,5-dimetil-fenil)-8-metoxi-1-metoximetoxi-2-oxo-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico (compuesto del título P1ii.4) como un sólido blanco, p.f. 114-116°C.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,75-0,92 (m a, 4H), 1,63 (m a, 1H), 1,72-2,03 (m a, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (m a, 2H), 2,88 (m a, 1H), 3,16-3,45 (m a, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,07 (s a, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (d, 1H). LC/MS (ES<sup>+</sup>): 431 (M+H)<sup>+</sup>

15 EJEMPLO 22 (ejemplo de referencia): Preparación de 1-(2-metanosulfinil-etoxi)-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.111)

20



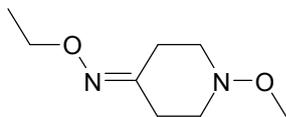
25 A una solución de 8-metoxi-1-(2-metilsulfanil-etoxi)-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto P1ii.110) (400 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (210 mg, MCPBA ~70%, 0,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió sobre metabisulfito de sodio acuoso saturado y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x), después se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol 20:1). Rendimiento: 220 mg de 1-(2-metanosulfinil-etoxi)-8-metoxi-2-oxo-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-4-il éster del éster etílico del ácido carbónico (compuesto del título P1ii.111) como una goma incolora.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,03 (t, 3H), 2,05 (m a, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,96 (m a, 1H), 3,09-3,46 (m a, total 5H), 3,55 (s, 3H), 4,01 (c, 2H), 4,59 (m, 2H), 6,89 (s, 2H). LC/MS (ES<sup>+</sup>): 495 (M+H)<sup>+</sup>

35

EJEMPLO 23: Preparación de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto P3ii.49)

Etapa 1: Preparación de O-etil-oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona



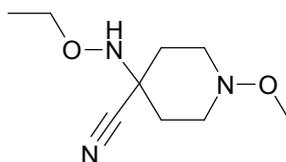
5 Obtenida de 1-metoxi-piperidin-4-ona (20 g, 154,85 mmol), trietilamina (47,4 ml, 34,5 g, 340,66 mmol) y clorhidrato de O-etil-hidroxilamina (30,2 g, 309,69 mmol) en metanol (300 ml) de acuerdo con el procedimiento "ejemplo 11, etapa 1". Rendimiento: 22,02 g de O-etil-oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona como un líquido viscoso incoloro. Este material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (t, 3H), 2,20-3,40 (señales a, total 8H), 3,55 (s, 3H), 4,07 (c, 2H).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 173 (M+H)<sup>+</sup>

10

Etapa 2: Preparación de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.3)



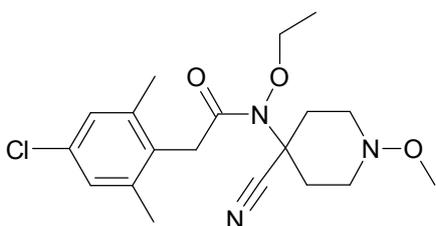
15 Obtenido de O-etil-oxima de 1-metoxi-piperidin-4-ona (10 g, 58,06 mmol), dihidrogenofosfato de potasio (31,6 g, 232,20 mmol) en agua (50 ml) a 0-5°C a lo que se le añadió una solución de cianuro de potasio (6,81 g, 104,58 mmol) en agua (50 ml) de acuerdo con el procedimiento "ejemplo 11, etapa 2". La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días [tratada entremedias con otra porción de dihidrogenofosfato de potasio (7,9 g) y cianuro de potasio (1,9 g)] y a 40°C durante 4 días [tratada de nuevo entremedias con otra porción de dihidrogenofosfato de potasio (7,9 g) y cianuro de potasio (1,9 g)]. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, la capa acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con éter dietílico (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 1:2). Rendimiento: 5,1 g de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.3) como un aceite amarillo pálido.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (t, 3H), 1,59-2,29 (señales a, total 4H), 2,64-3,43 (señales a, total 4H), 3,52 (s, 3H), 3,80 (c, 2H), 5,37 (s a, 1H).

IR (CN): ν 2235,3 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES<sup>+</sup>): 200 (M+H)<sup>+</sup>

25 Etapa 3: Preparación de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto del título P3ii.49)

30



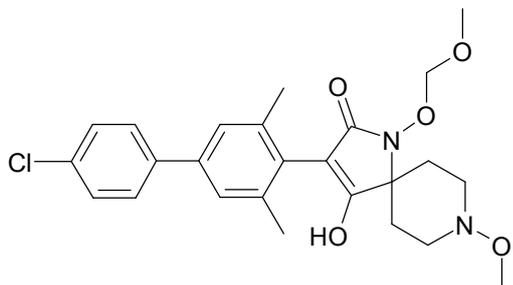
35 A una solución de 4-etoxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (2,0 g, 10,04 mmol), trietilamina (3,49 ml, 2,54 g, 25,09 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de (4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-acetilo (2,18 g, 10,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con acetato de etilo y agua, y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material en bruto se trituró con éter diisopropílico, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:1). Rendimiento: 1,53 g de 2-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-N-(4-ciano-1-metoxi-piperidin-4-il)-N-etoxi-acetamida (compuesto del título P3ii.49) como un aceite incoloro, que solidificó después de un periodo de reposo, p.f. 100-103°C.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (t, 3H), 2,00-3,44 (señales a, total 8H), 2,24 (s, 6H), 3,51 (s a, 3H), 3,63 (br d, 1H), 4,04 (br d, 1H), 4,13 (c a, 2H), 7,04 (s, 2H).

IR (CN): ν 2243,4 cm<sup>-1</sup>. LC/MS (ES<sup>+</sup>): 380/382 (M+H)<sup>+</sup>

45

EJEMPLO 24 (ejemplo de referencia): Preparación de 3-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.15)



5 A una suspensión de 3-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.14) (500 mg, 1,13 mmol) en dimetoxietano (22 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (65 mg, 0,056 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la adición adicional de agua (4,3 ml), ácido 4-clorofenilborónico (213 mg, 1,36 mmol) y carbonato de sodio (410 mg, 3,87 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó a temperatura ambiente con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 5:3) para producir 150 mg de un producto pegajoso. Este material se trituró con metanol, se filtró y se secó.

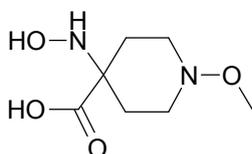
10 Rendimiento: 90 mg de 3-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-il)-4-hidroxi-8-metoxi-1-metoximetoxi-1,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-en-2-ona (compuesto P2ii.15) como un sólido blanco, p.f. 128°C (desc.).

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, señales seleccionadas solamente): 2,27 (s a, 6H, mesitilo CH<sub>3</sub>), 3,60 (s a, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,62 (s a, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7,26 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 7,39 (d, 2H, H<sub>arom</sub>), 7,49 (d, 2H, H<sub>arom</sub>).

LC/MS (ES<sup>+</sup>): 473/475 (M+H)<sup>+</sup>

20 EJEMPLO 25: Preparación alternativa de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4ii.2)

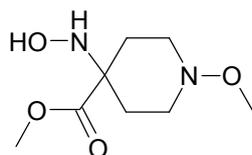
Etapa 1: Preparación de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4ii.4)



25 Se añadió 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carbonitrilo (compuesto P4ii.1) (1,5 g, 8,76 mmol) en dos porciones a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se obtuvo una solución amarilla que se mantuvo a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada en hielo (30 ml), se calentó a reflujo durante 4 horas, después se vertió en hielo (25 g) y se neutralizó con amoníaco acuoso al 25% en refrigeración a pH 7-8. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo sólido blanco se trituró con metanol caliente (40°C) (3 x 50 ml), se filtró y se concentraron las fases de metanol combinadas. El residuo se trató con tolueno (3 x 50 ml) para retirar el agua de forma azeotrópica hasta un peso constante, después se trituró con tetrahidrofurano, se filtró y se secó. Rendimiento: 1,58 g de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto P4ii.4) como un sólido blanco, p.f. 180°C (desc.).

35 <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): 1,54-2,29 (señales a, total 4H), 2,82 (m a, 2H), 3,07-3,26 (señales a, total 2H), 3,49 (s, 3H).  
LC/MS (ES<sup>+</sup>): 191 (M+H)<sup>+</sup>

40 Etapa 2: Preparación de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P4ii.2)



45 A una suspensión de ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 5,26 mmol) en metanol (25 ml) a 0-10°C se le añadió cloruro de tionilo (1,14 ml, 1,88 g, 15,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con agua enfriada en hielo (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con éter

dietílico (3 x 25 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Rendimiento: 0,53 g de éster metílico del ácido 4-hidroxiamino-1-metoxi-piperidin-4-carboxílico (compuesto del título P4ii.2) como un aceite amarillento viscoso. Este material fue idéntico al compuesto descrito anteriormente en "ejemplo de preparación 11, etapa 3".

5 LC/MS (ES+): 205 (M+H)<sup>+</sup>

Los compuestos de fórmula I de la tabla P1ii, los compuestos de la tabla P2ii y los intermedios enumerados en las tablas P3ii y P4ii pueden prepararse por procedimientos análogos. Se usó cualquiera de los siguientes métodos de CL-EM para caracterizar los compuestos:

10

Método A

EM: espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,00, cono (V) 30,00, extractor (V) 2,00, temperatura de la fuente (°C) 100, temperatura de desolvatación (°C) 250, flujo de gas de cono (l/h) 50, flujo de gas de desolvatación (l/h) 400; intervalo de masa: de 150 a 1000 o de 100 a 900 Da.

15

CL: HPLC HP 1100 de Agilent: desgasificador de disolventes, bomba cuaternaria (ZCQ) / bomba binaria (ZDQ), compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm, temp: 60°C; intervalo de longitud de onda DAD (nm): de 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v de HCOOH, B= acetonitrilo/metanol (4:1, v/v) + 0,04% v/v de HCOOH.

20

Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
3,00	95,0	5,0	1,700

25

Método B

EM: espectrómetro de masas ZMD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple); método de ionización: electronebulización; polaridad: iones positivos/negativos; capilar (kV) 3,80, cono (V) 30,00, extractor (V) 3,00, temperatura de la fuente (°C) 150, temperatura de desolvatación (°C) 350, flujo de gas de cono (l/h) INACTIVO, flujo de gas de desolvatación (l/h) 600; intervalo de masa: 150 a 1000 (100 a 1500 para masa baja) o 100 a 900 Da.

30

CL: HP 1100 HPLC de Agilent: desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm, temp: 60°C; intervalo de longitud de onda DAD (nm): de 200 a 500; gradiente de disolvente: A = agua + 0,05% v/v de HCOOH, B= acetonitrilo/metanol (4:1, v:v) + 0,04% v/v de HCOOH.

35

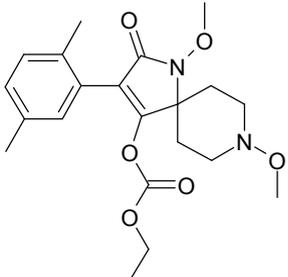
Tiempo (min)	A%	B%	Flujo (ml/min)
0,00	95,0	5,0	1,700
2,00	0,0	100,0	1,700
2,80	0,0	100,0	1,700
2,90	95,0	5,0	1,700
3,00	95,0	5,0	1,700

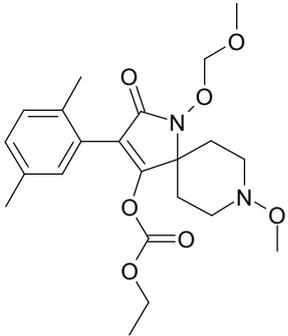
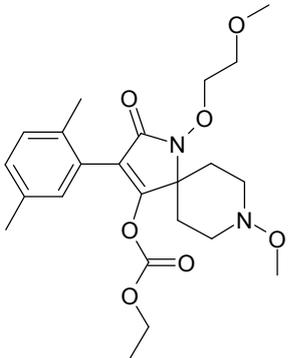
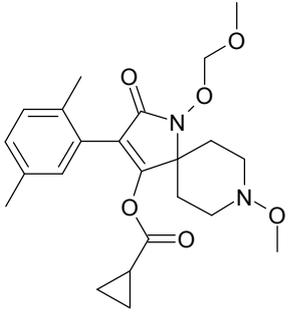
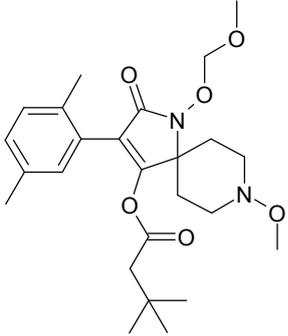
40

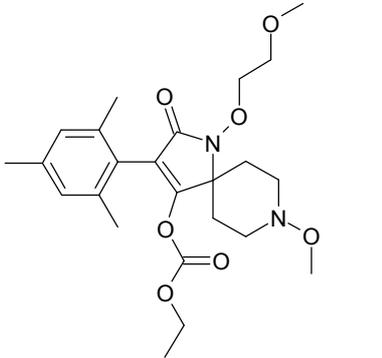
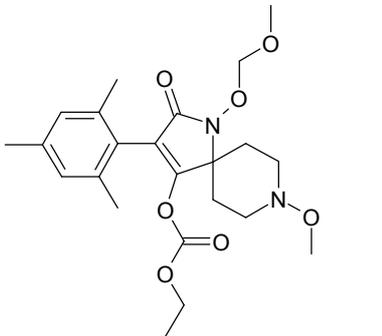
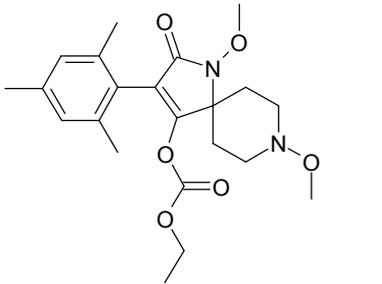
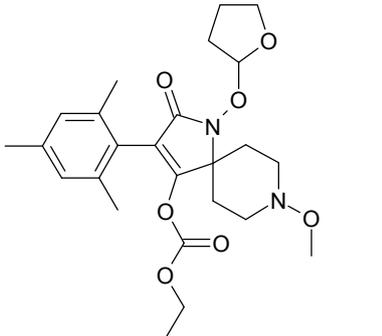
Los valores característicos obtenidos para cada compuesto fueron el tiempo de retención ("T<sub>r</sub>", registrado en minutos) y el ion molecular enumerado en la tabla P1ii, la tabla P2ii, la tabla P3ii y en la tabla P4ii.

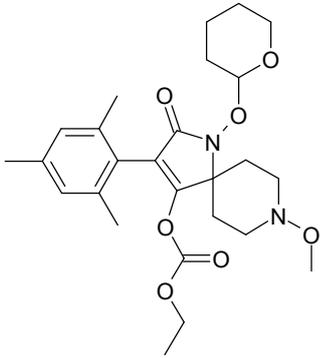
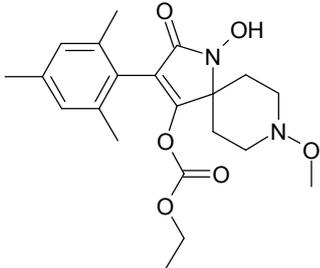
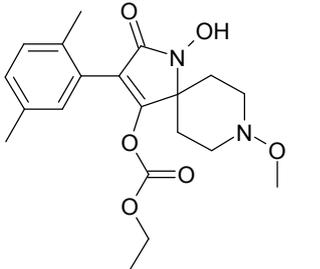
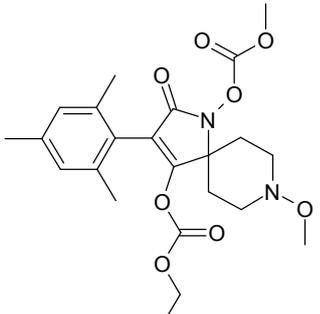
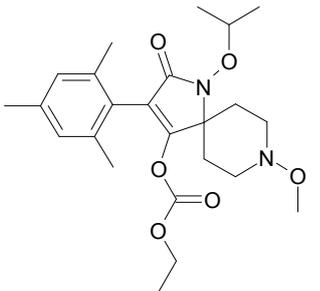
45

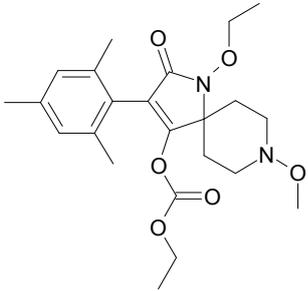
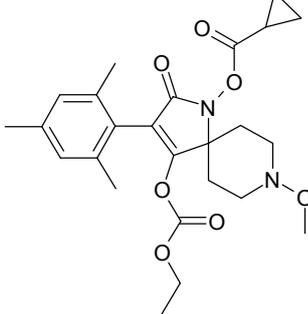
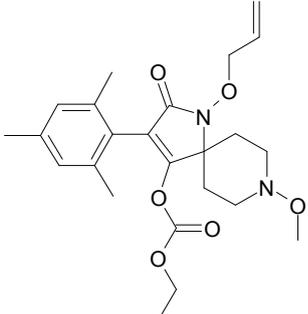
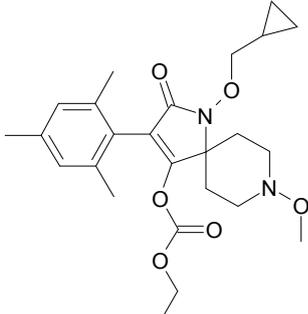
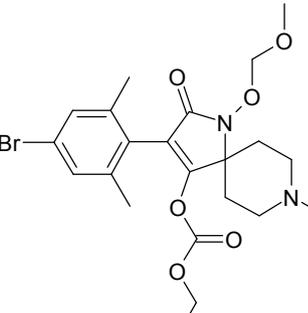
Tabla P1ii: Datos físicos de compuestos de fórmula I (no de acuerdo con la invención):

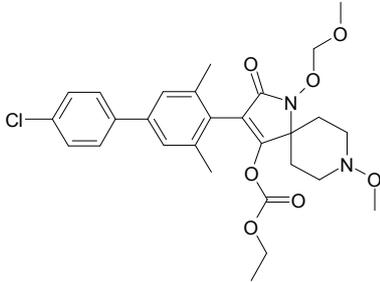
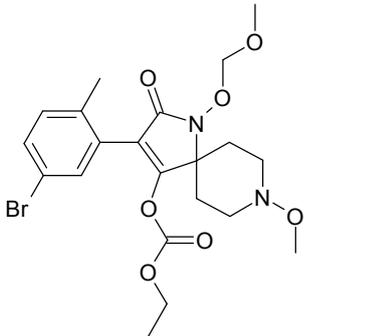
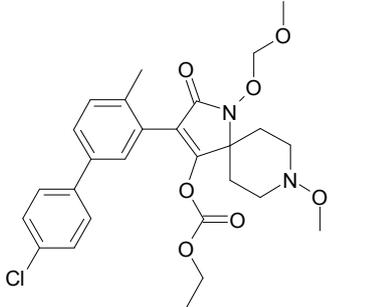
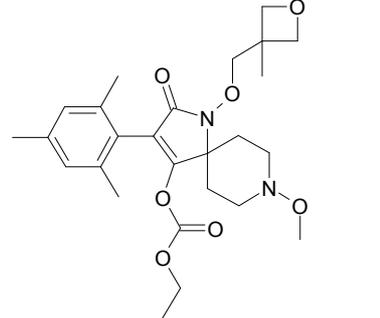
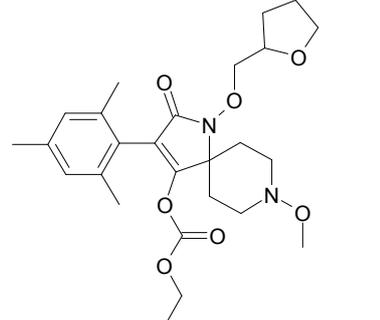
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.1		goma	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,88 min

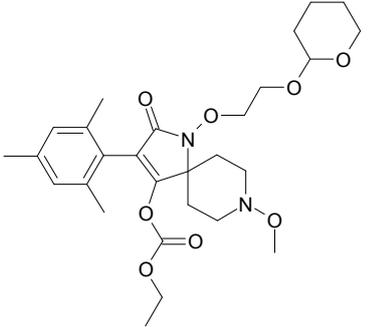
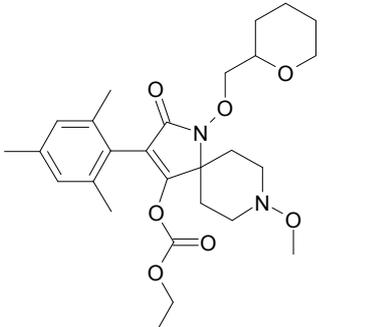
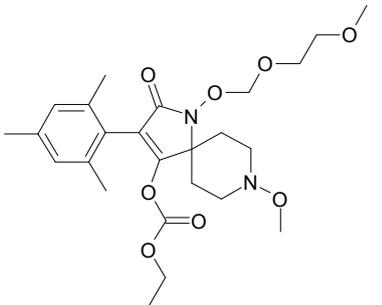
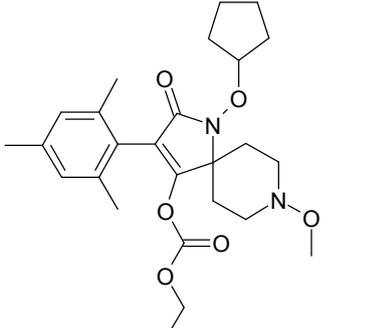
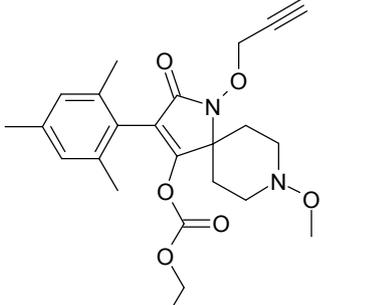
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.2	 <p>EJEMPLO 11, etapa 6</p>	109-111°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,90 min
P1ii.3		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1ii.4	 <p>EJEMPLO 21</p>	114-116°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P1ii.5		93-95°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,12 min

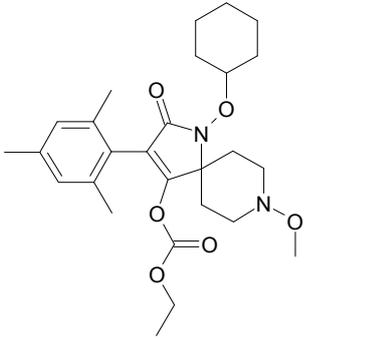
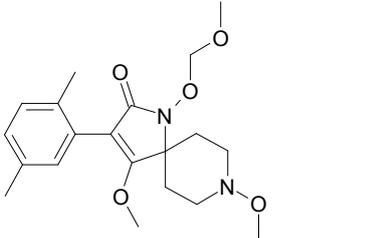
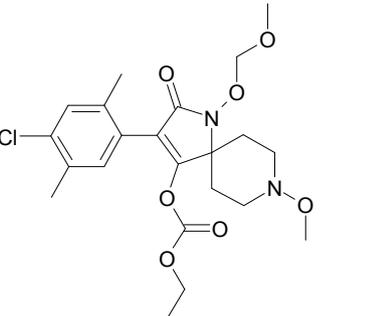
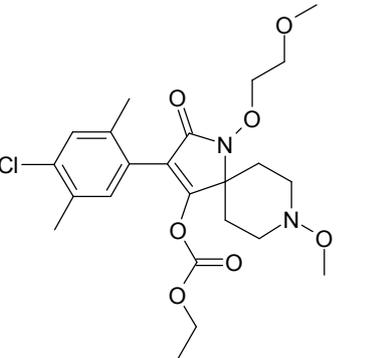
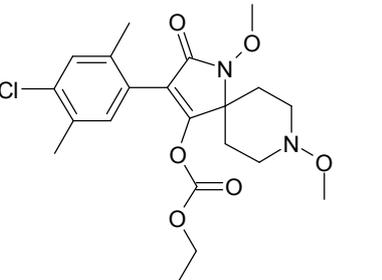
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.6		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.7		109-111°C	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.8		96-97°C	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1ii.9	 <p data-bbox="368 1713 616 1740">EJEMPLO 13, etapa 2</p>	100-102°C	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min

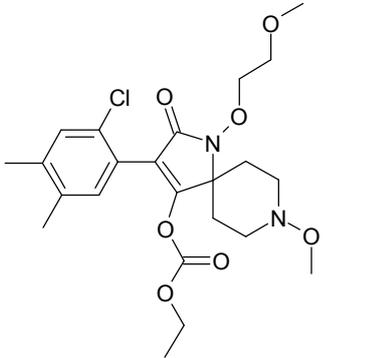
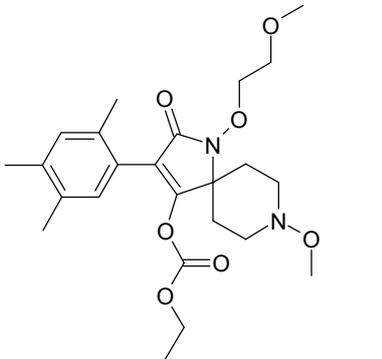
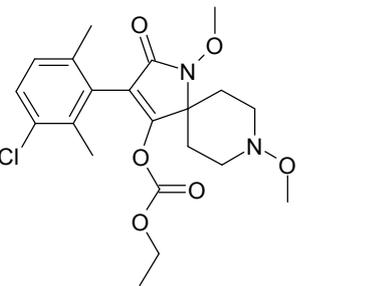
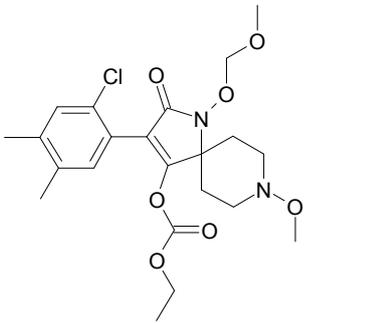
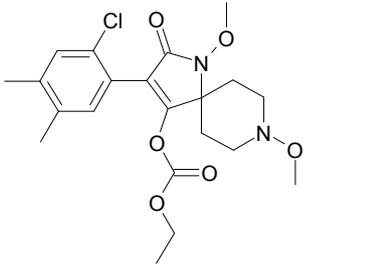
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.10		130-132°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min
P1ii.11	 <p>EJEMPLO 13, etapa 1</p>	154-155°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,79 min
P1ii.12		78-81°C	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P1ii.13	 <p>EJEMPLO 15</p>	goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P1ii.14		goma	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,07 min

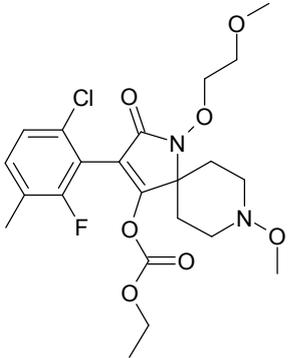
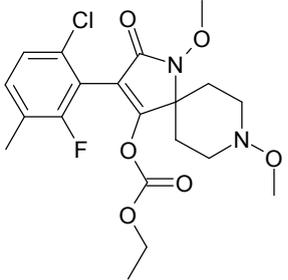
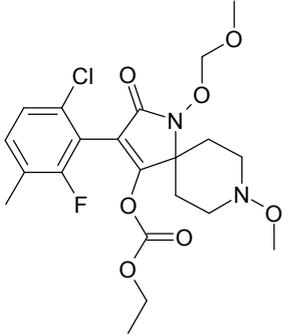
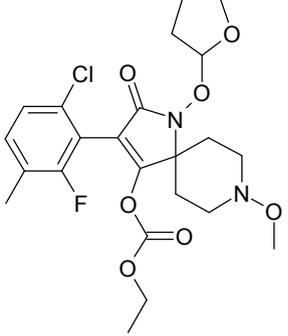
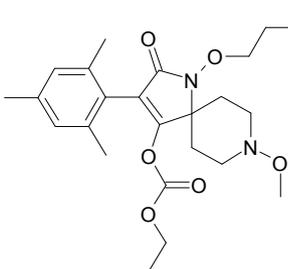
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.15		84-86°C	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P1ii.16		goma	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P1ii.17		goma	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,04 min
P1ii.18		goma	LC/MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,09 min
P1ii.19		83-85°C	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min

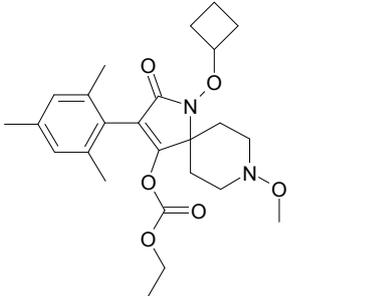
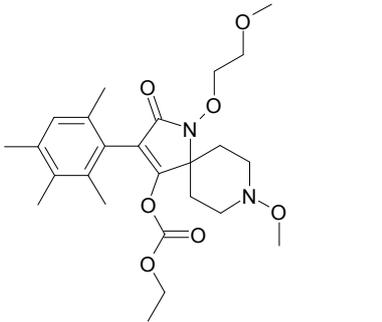
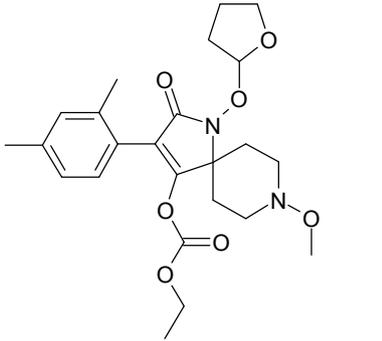
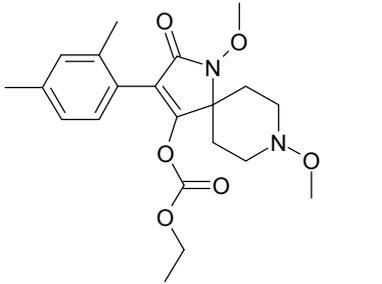
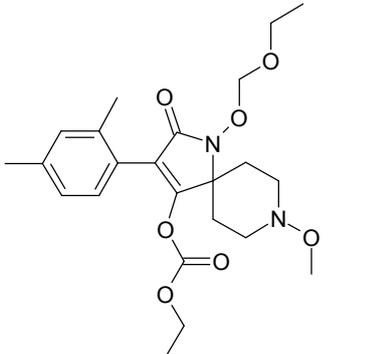
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.20		110-113°C	LC/MS: 545/547 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,20 min
P1ii.21		118-121°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min
P1ii.22		goma	LC/MS: 531/533 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,15 min
P1ii.23		132-134°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,99 min
P1ii.24		53-55°C	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,04 min

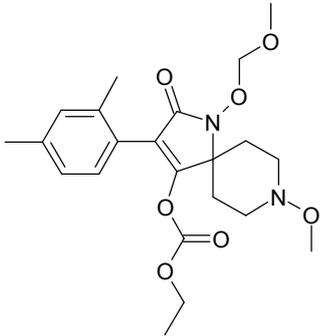
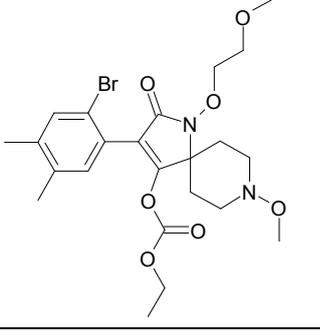
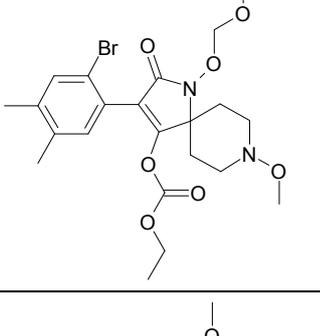
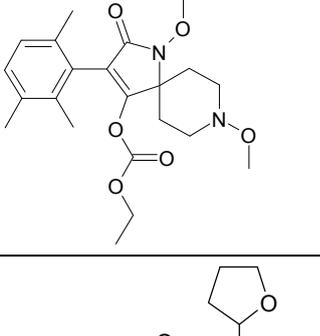
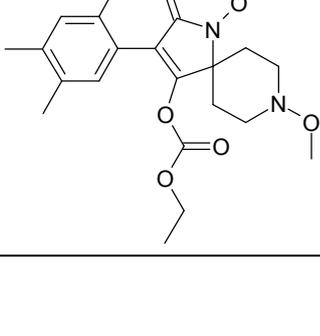
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.25		goma	LC/MS: 533 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,12 min
P1ii.26		74-76°C	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,10 min
P1ii.27		57-59°C	LC/MS: 493 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min
P1ii.28		goma	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,17 min
P1ii.29		goma	LC/MS: 443 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,99 min

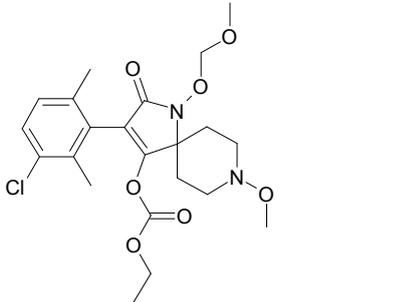
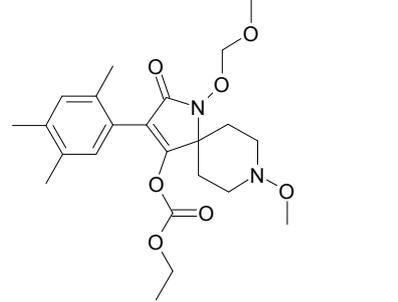
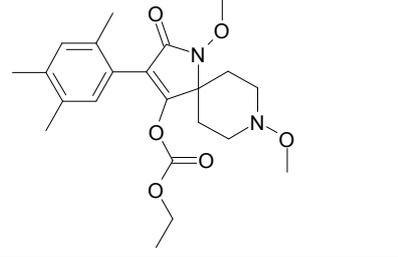
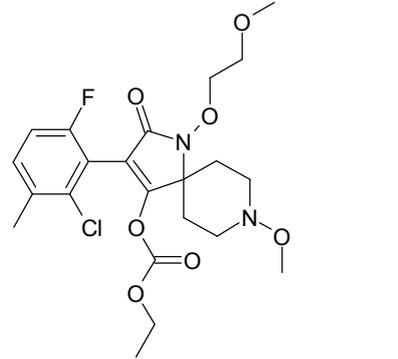
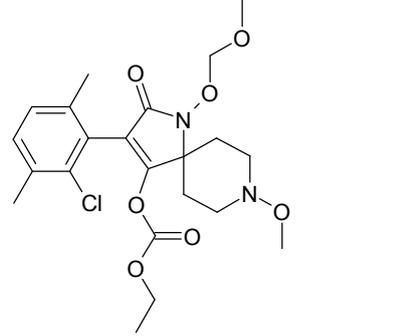
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.30		goma	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,19 min
P1ii.31		91-93°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,79 min
P1ii.32		goma	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.33		goma	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min
P1ii.34		goma	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min

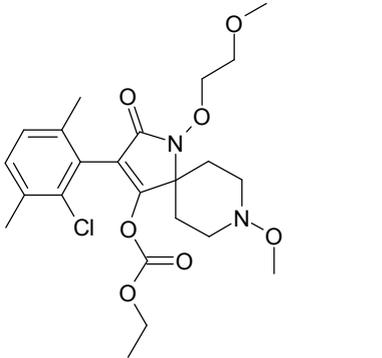
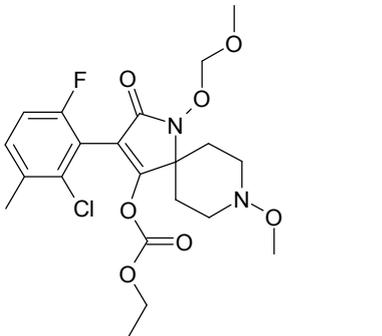
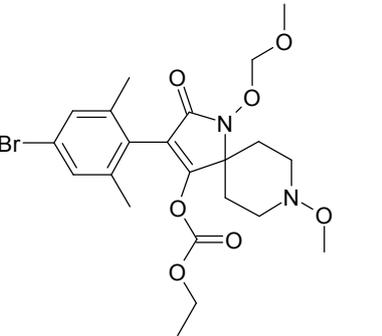
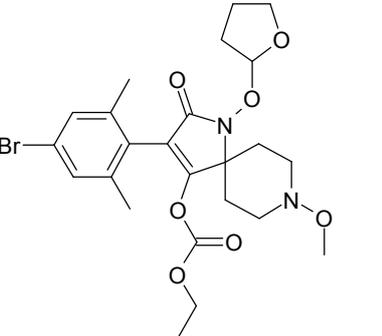
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.35		sólido	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P1ii.36		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1ii.37		goma	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1ii.38		sólido	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,90 min
P1ii.39		goma	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min

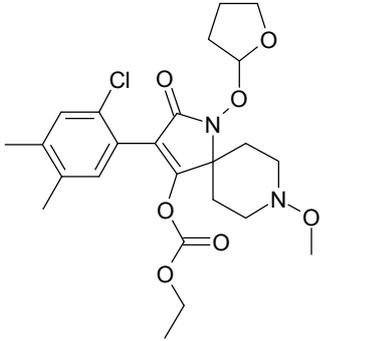
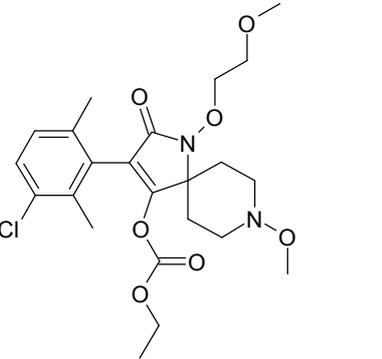
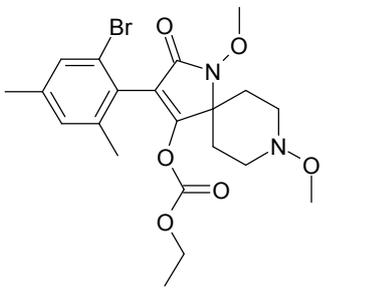
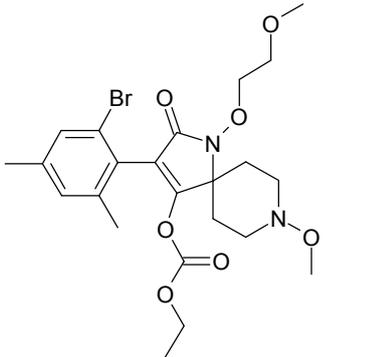
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.40		goma	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min
P1ii.41		sólido	LC/MS: 443/445 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P1ii.42		119-123°C	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,85 min
P1ii.43		135-137°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P1ii.44		122-125°C	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min

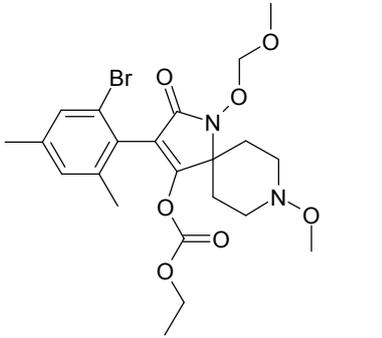
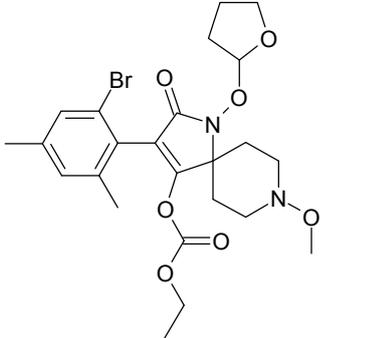
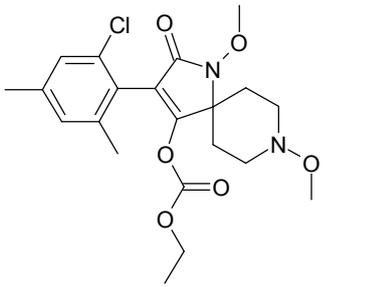
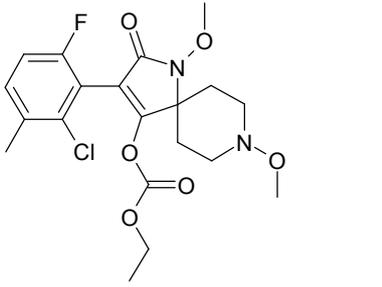
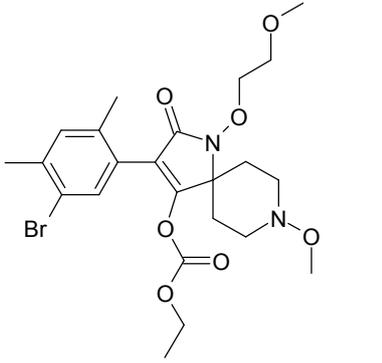
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.45		goma	LC/MS: 459 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,07 min
P1ii.46		goma	LC/MS: 477 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.47		goma	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min
P1ii.48		goma	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,83 min
P1ii.49		polvo	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min

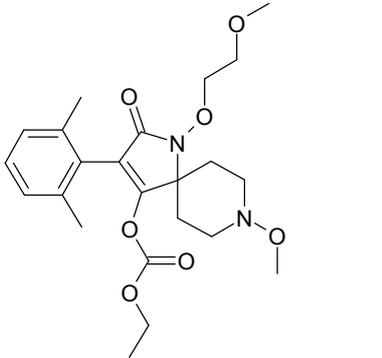
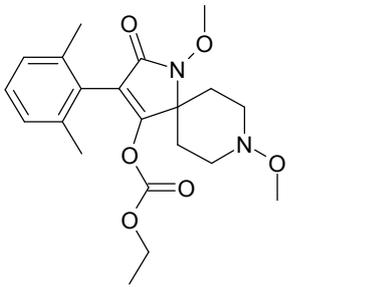
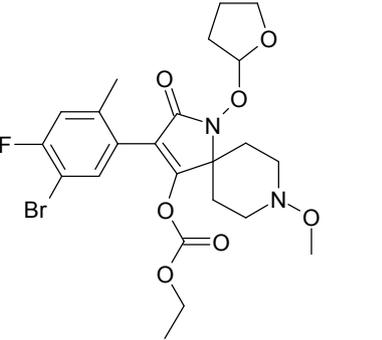
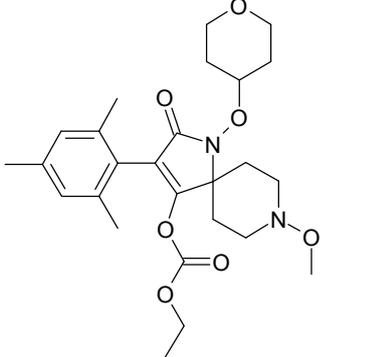
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.50		128-130°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P1ii.51		goma	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,17 (t, 3H), 2,02-2,31 (m a, total 4H), 2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,91-3,47 (m a, total 4H), 3,43 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,72 (m a, 2H), 4,08 (c, 2H), 4,35 (m a, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).
P1ii.52		goma	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min
P1ii.53		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,90 min
P1ii.54		goma	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min

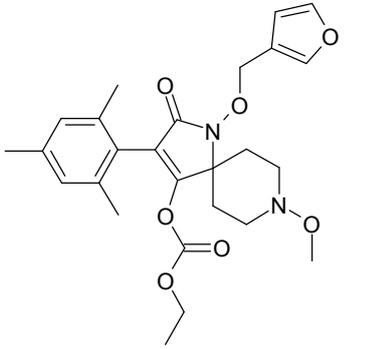
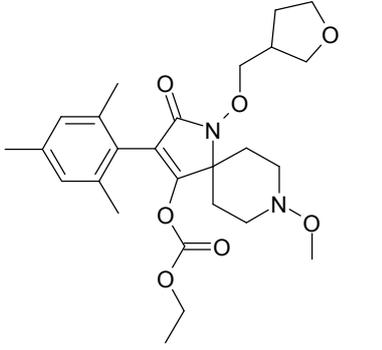
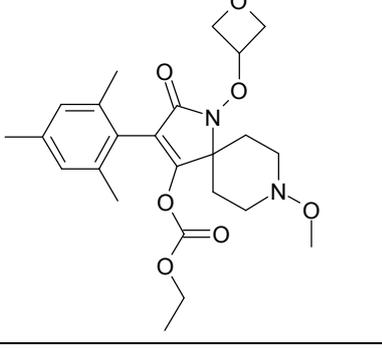
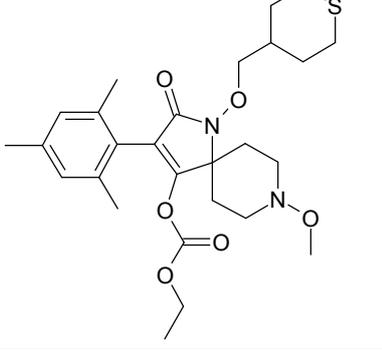
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.55		goma	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min
P1ii.56		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,88 min
P1ii.57		goma	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,90 min
P1ii.58		goma	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min
P1ii.59		goma	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min

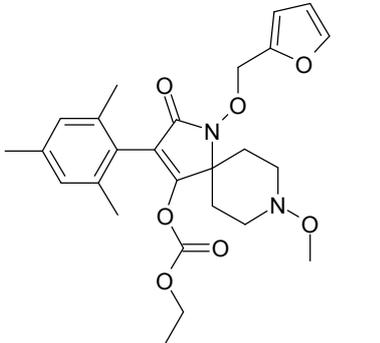
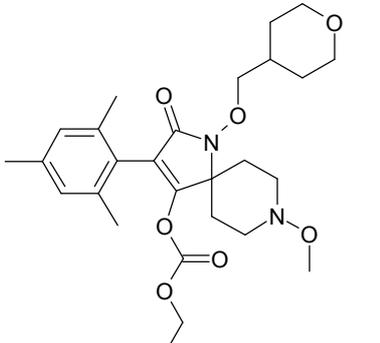
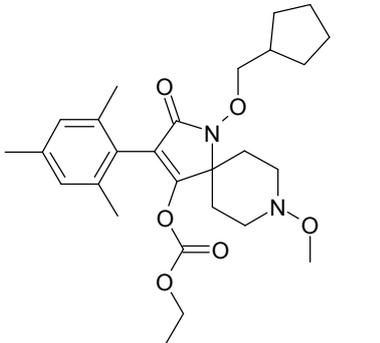
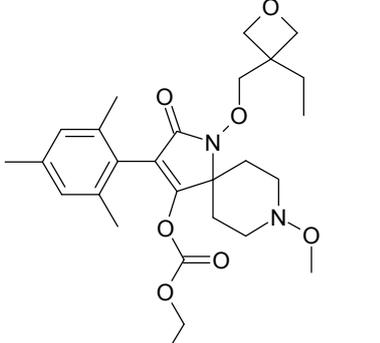
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.60		goma	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P1ii.61		116-119°C	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,80 min
P1ii.62		goma	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,01 min
P1ii.63		goma	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,01 min

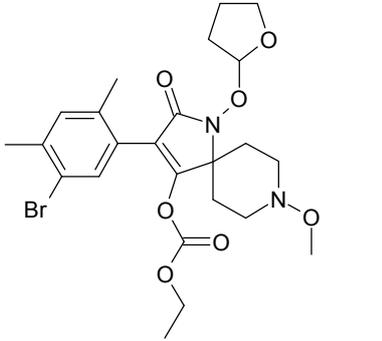
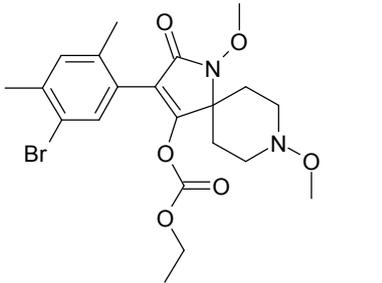
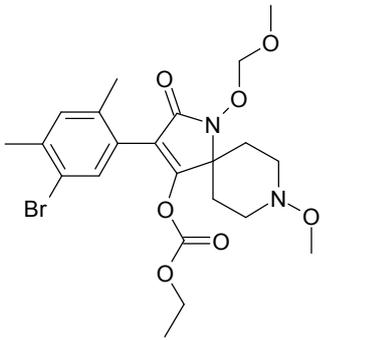
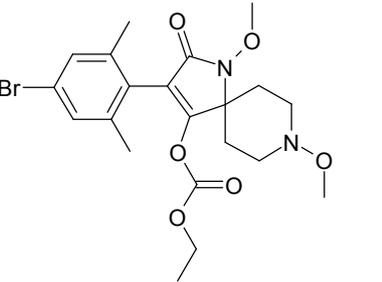
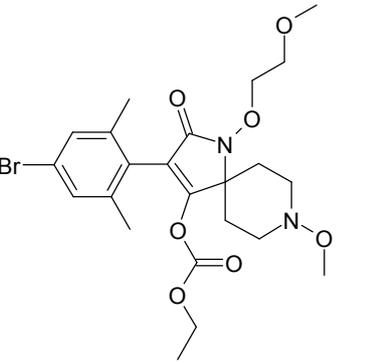
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.64		goma	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.65		goma	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.66		90-94°C	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P1ii.67		goma	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min

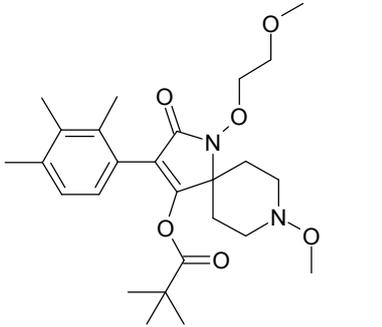
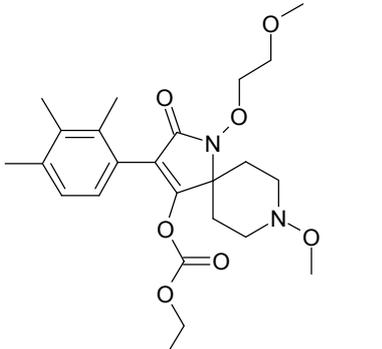
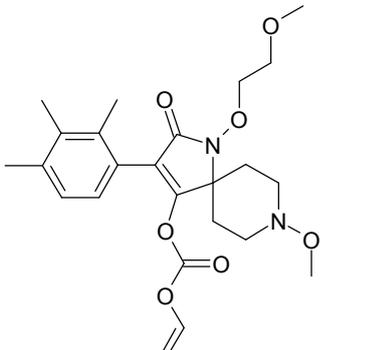
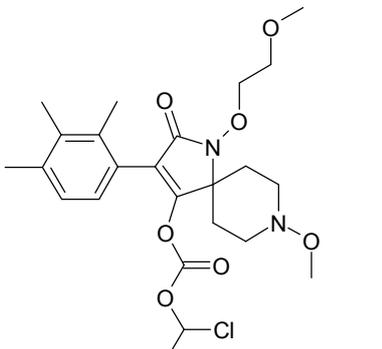
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.68		goma	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P1ii.69		goma	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P1ii.70		goma	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,88 min
P1ii.71		goma	LC/MS: 443/445 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,79 min
P1ii.72		goma	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min

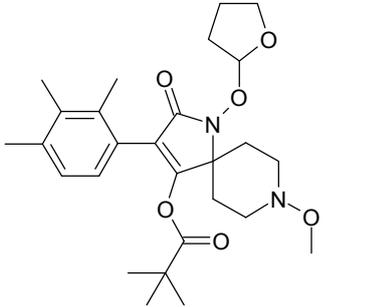
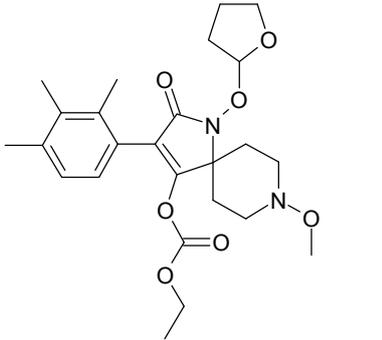
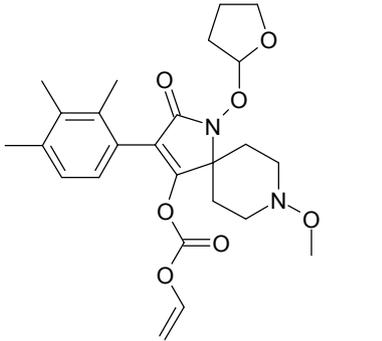
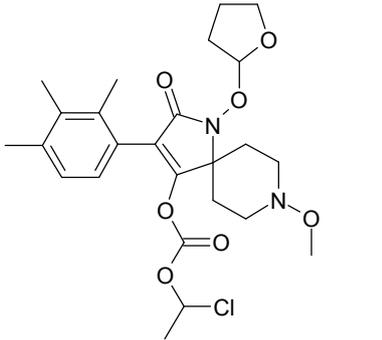
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.73		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,84 min
P1ii.74		goma	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P1ii.75		goma	LC/MS: 543/545 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P1ii.76		goma	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min

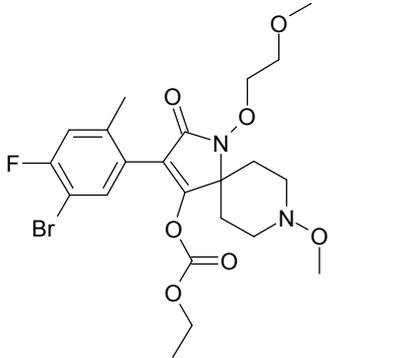
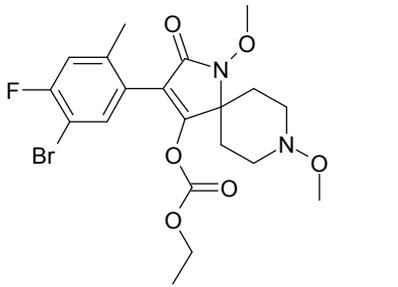
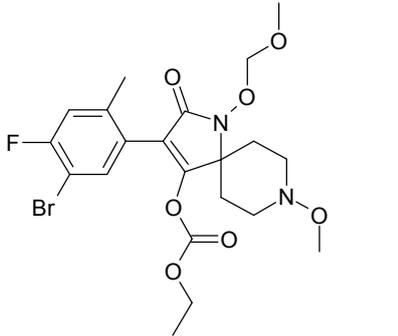
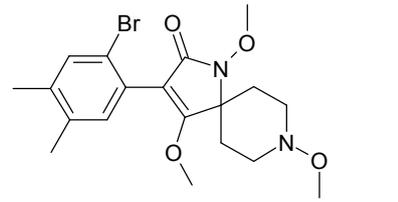
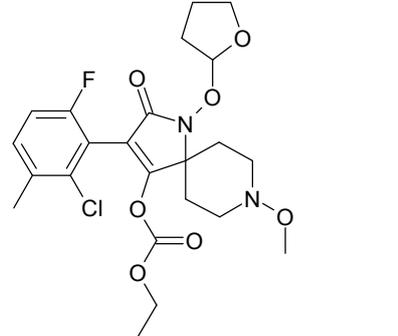
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.77		goma	LC/MS: 485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,02 min
P1ii.78		goma	LC/MS: 489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.79		goma	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P1ii.80		goma	LC/MS: 519 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,14 min

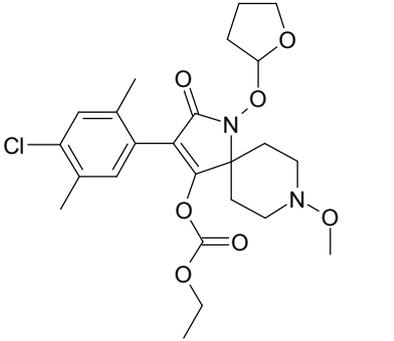
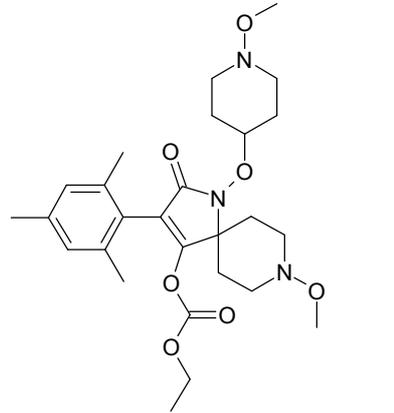
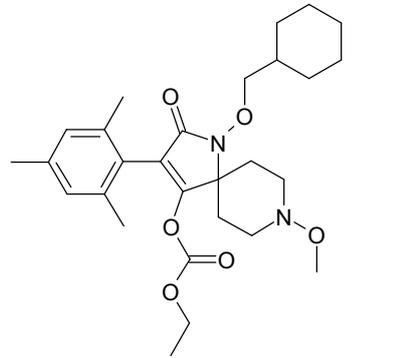
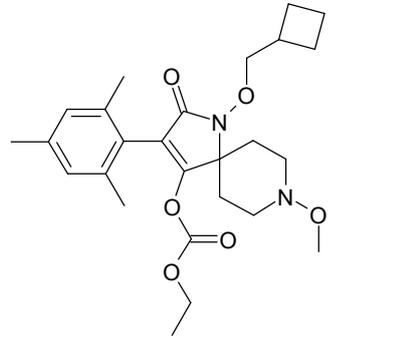
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.81		goma	LC/MS: 485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P1ii.82		goma	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P1ii.83		goma	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,23 min
P1ii.84		105-107°C	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min

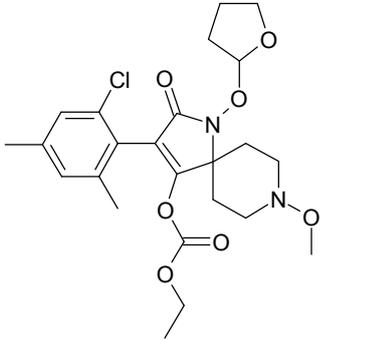
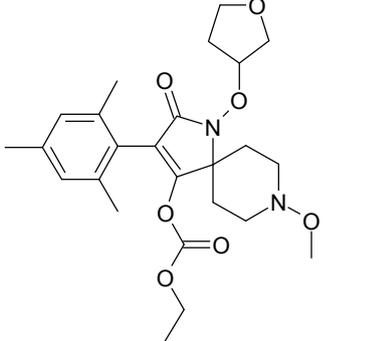
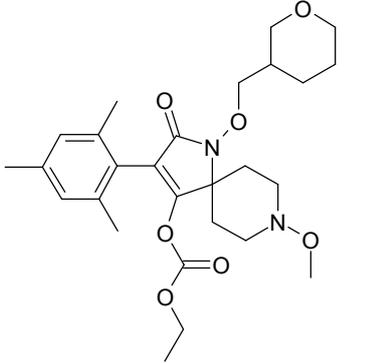
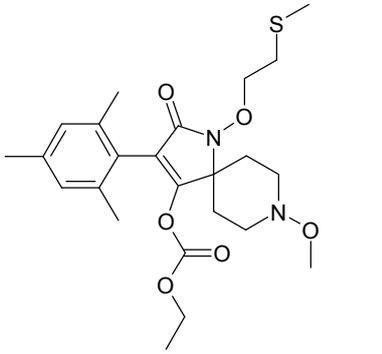
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.85		goma	LC/MS: 539/541 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P1ii.86		goma	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.87		goma	LC/MS: 513/515 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.88		113-116°C	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,96 min
P1ii.89		goma	LC/MS: 527/529 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min

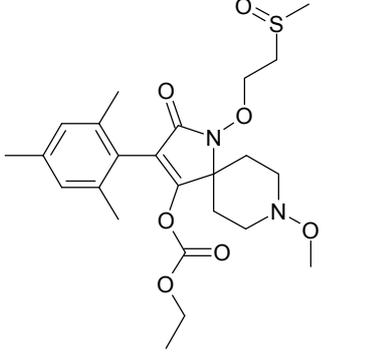
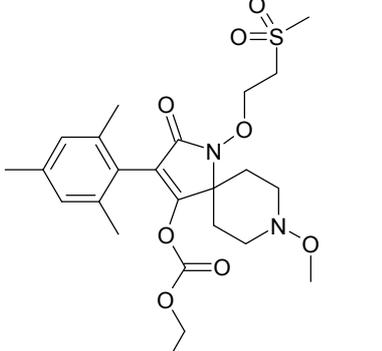
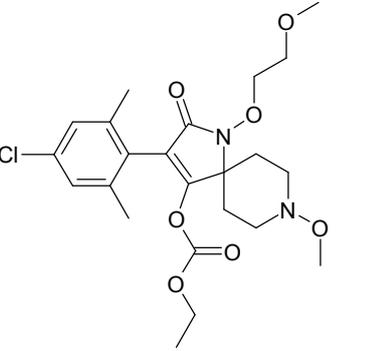
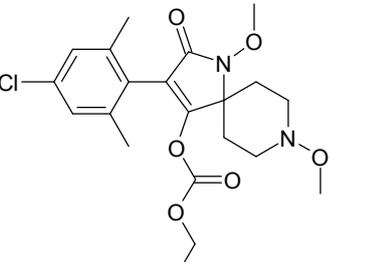
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.90		goma	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min
P1ii.91		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P1ii.92		sólido	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.93		goma	LC/MS: 497/499 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.94		goma	LC/MS: 487 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,12 min
P1ii.95		goma	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.96		goma	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,00 min
P1ii.97		goma	LC/MS: 509/511 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,02 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.98		goma	LC/MS: 531/533 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min
P1ii.99		goma	LC/MS: 487/489 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min
P1ii.100		goma	LC/MS: 517/519 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.101		goma	LC/MS: 425/427 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,83 min
P1ii.102		134-138°C	LC/MS: 499/501 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,90 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.103		goma	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P1ii.104		goma	LC/MS: 518 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P1ii.105		goma	LC/MS: 501 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,26 min
P1ii.106		goma	LC/MS: 473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,15 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.107		goma	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P1ii.108		goma	LC/MS: 475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.109		goma	LC/MS: 503 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,04 min
P1ii.110		goma	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.111	 <p>EJEMPLO 22</p>	goma	LC/MS: 495 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,74 min
P1ii.112			
P1ii.113		goma	LC/MS: 483/485 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min
P1ii.114		122-125°C	LC/MS: 439/441 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min

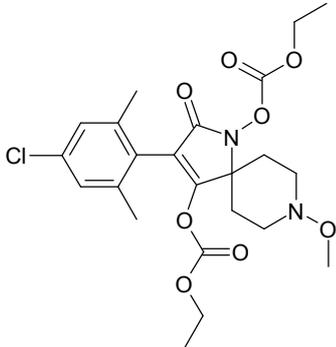
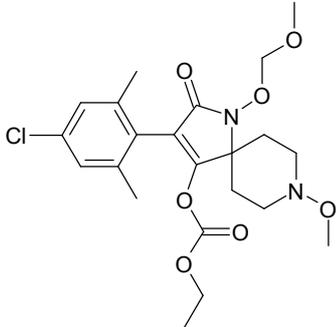
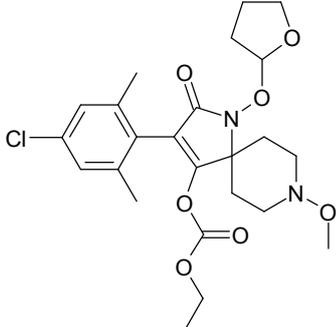
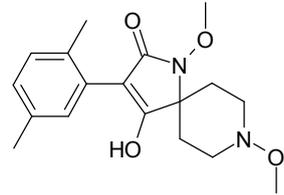
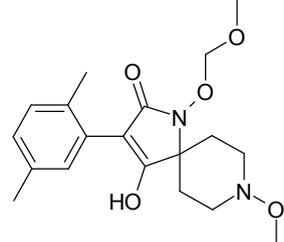
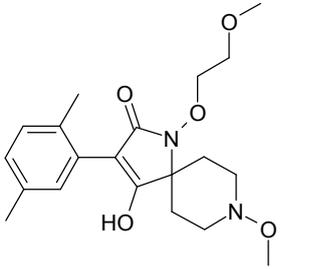
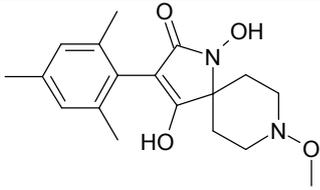
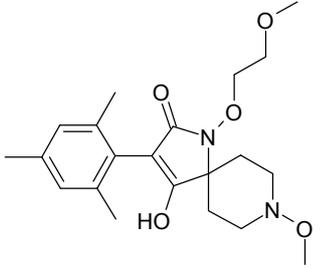
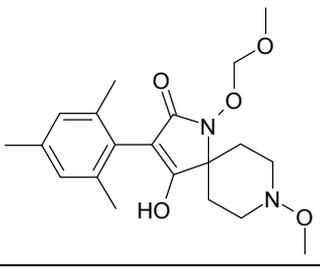
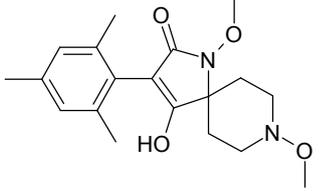
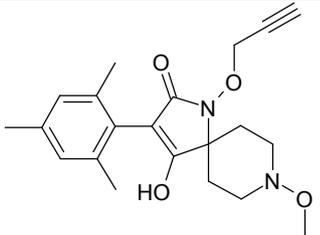
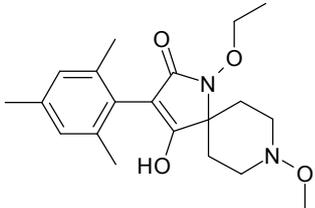
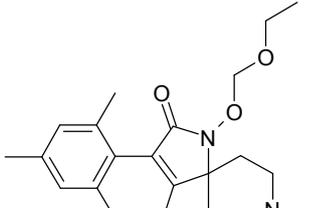
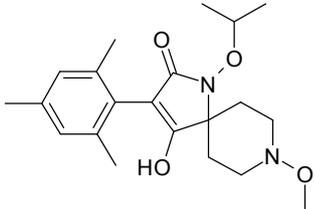
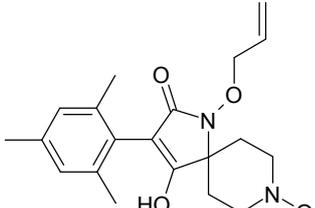
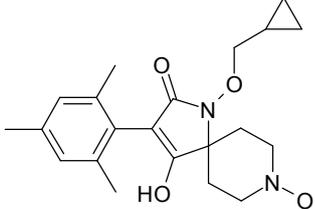
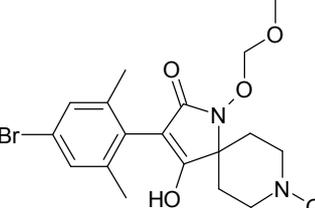
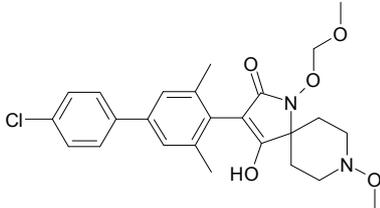
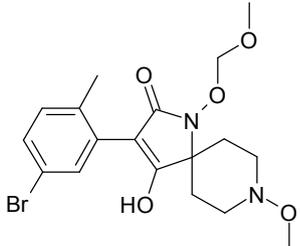
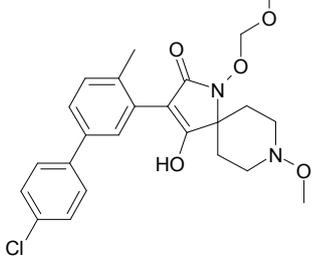
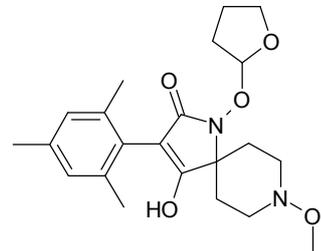
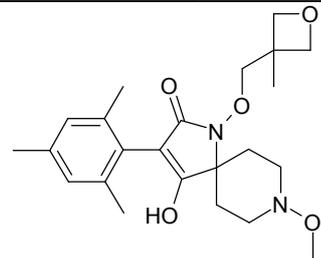
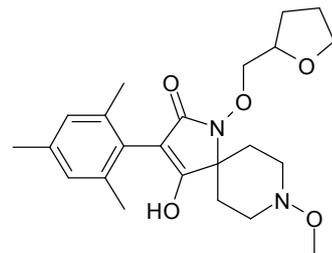
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P1ii.115	 <p>EJEMPLO 20, etapa 3</p>	goma	LC/MS: 497/499 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,02 min
P1ii.116		goma	LC/MS: 469/471 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P1ii.117		goma	LC/MS: 495/497 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,02 min

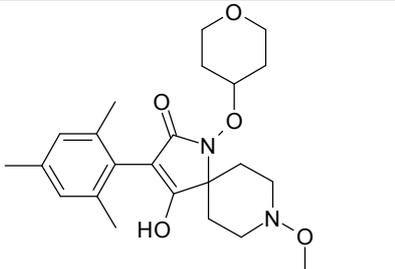
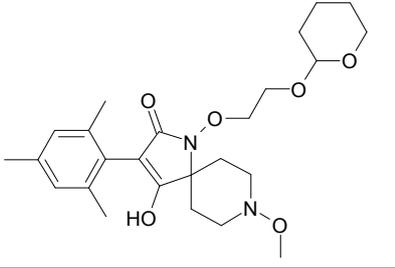
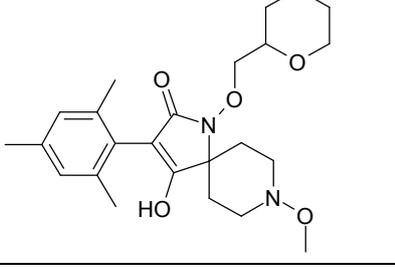
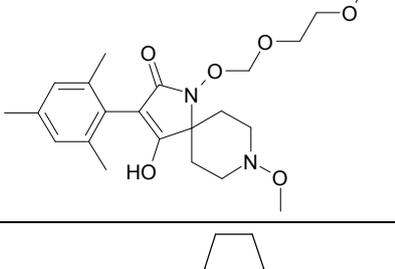
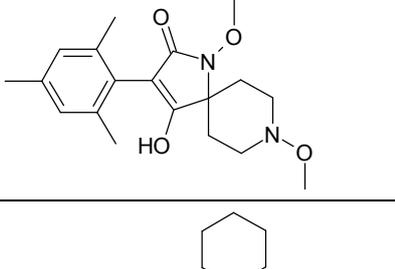
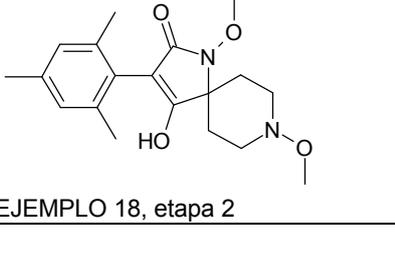
Tabla P2ii: Datos físicos de compuestos de fórmula II (no de acuerdo con la invención)

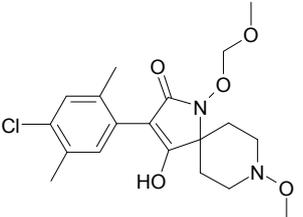
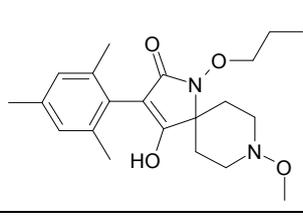
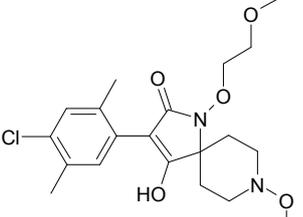
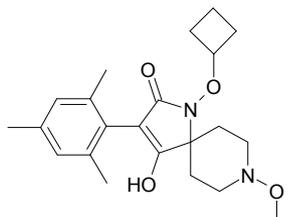
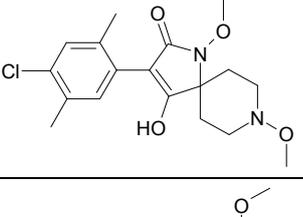
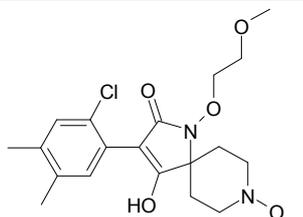
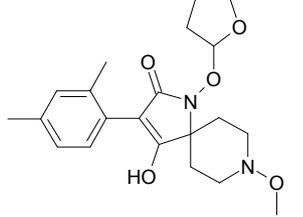
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.1		goma	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P2ii.2	 <p>EJEMPLO 11, etapa 5</p>	136-138°C	LC/MS: 363 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min

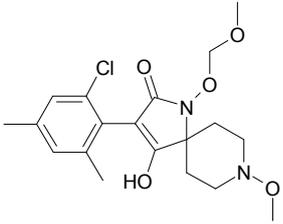
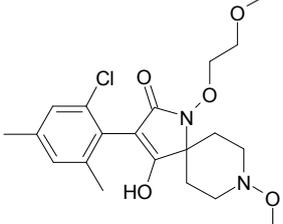
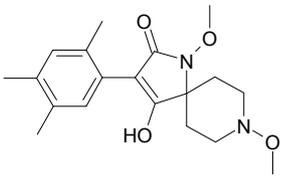
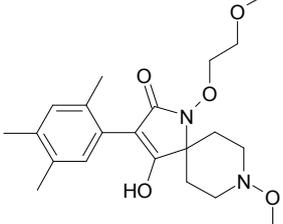
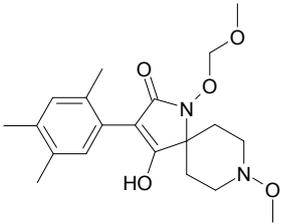
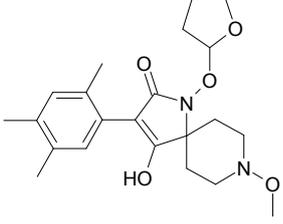
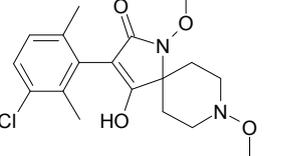
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.3		goma	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min
P2ii.4	 EJEMPLO 14	152-154°C	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,40 min
P2ii.5		139-142°C	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,61 min
P2ii.6		163-165°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P2ii.7		70°C (dec)	LC/MS: 347 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2ii.8	 EJEMPLO 12, etapa 2	167-169°C	LC/MS: 371 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min

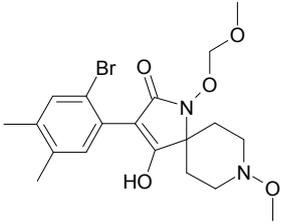
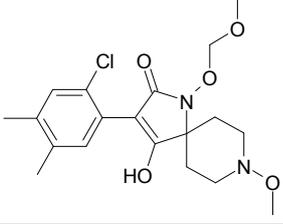
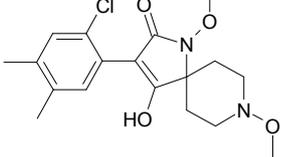
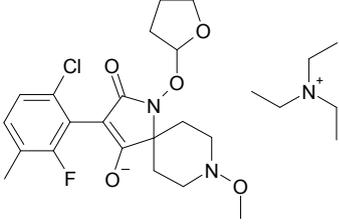
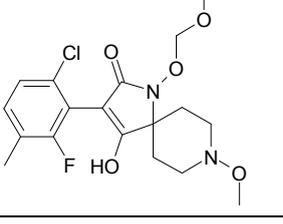
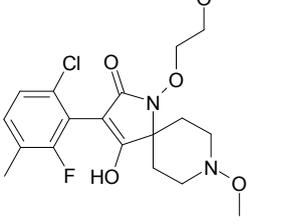
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.9		168-170°C	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P2ii.10		goma	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P2ii.11		153-156°C	LC/MS: 375 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min
P2ii.12		162-164°C	LC/MS: 373 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,73 min
P2ii.13		150-153°C	LC/MS: 387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P2ii.14		190-191°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.15	 <p>EJEMPLO 24</p>	128°C (desc.)	LC/MS: 473/475 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P2ii.16		goma	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.17		68-71°C	LC/MS: 459/461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min
P2ii.18	 <p>EJEMPLO 17, etapa 2</p>	144-146°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P2ii.19		108-111°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,68 min
P2ii.20		goma	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,72 min

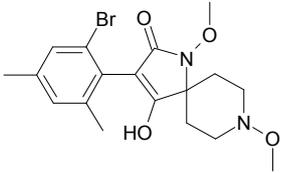
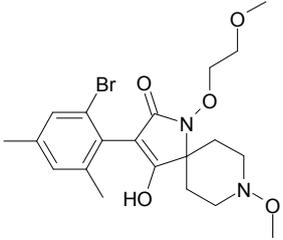
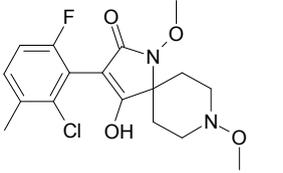
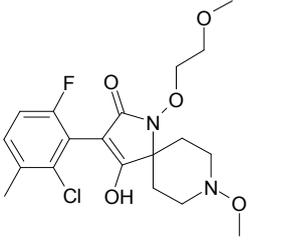
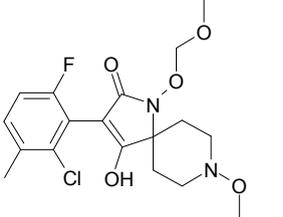
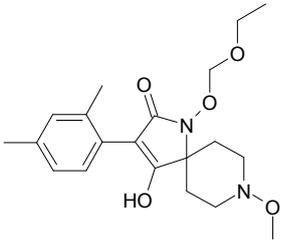
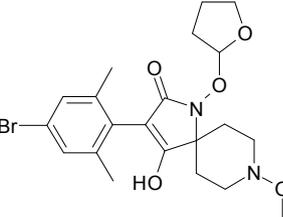
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.21		124-126°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2ii.22		135-137°C	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,87 min
P2ii.23		90-93°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,81 min
P2ii.24		98-100°C	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2ii.25		144-147°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,92 min
P2ii.26	 EJEMPLO 18, etapa 2	115-118°C	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.27		139-143°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P2ii.28		128-130°C	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,69 min
P2ii.29		49-54°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,68 min
P2ii.30		goma	LC/MS: 387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,82 min
P2ii.31		92-95°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P2ii.32		sólido	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P2ii.33		sólido	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.34		79-82°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min
P2ii.35		161-163°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min
P2ii.36		goma	LC/MS: 347 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P2ii.37		goma	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,65 min
P2ii.38		goma	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2ii.39		goma	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,72 min
P2ii.40		goma	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min

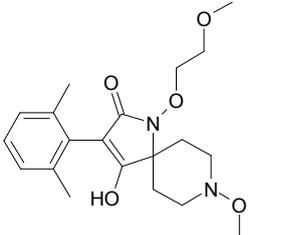
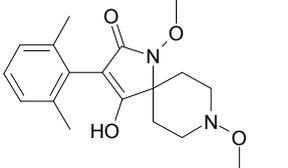
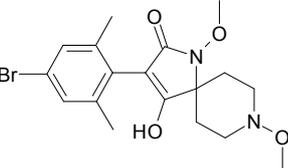
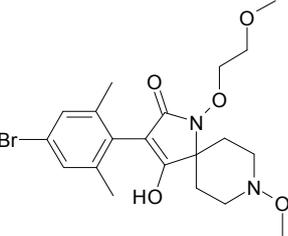
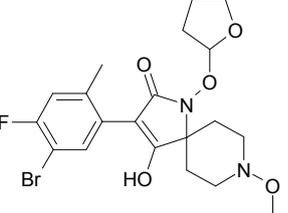
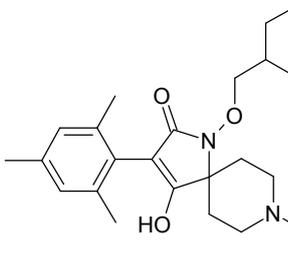
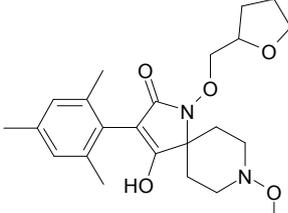
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.41		sólido	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P2ii.42		sólido	LC/MS: 395/397 (M-H) <sup>-</sup> TR = 1,64 min
P2ii.43		sólido	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P2ii.44		goma	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD, señales seleccionadas solamente): 1,29 (t, 9H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2,23 (d, <sup>4</sup> J(H,F) = 1,9Hz, 3H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 3,17 (c, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,54 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ), 5,62 (m a, 1H, tetrahidrofurano CH).
P2ii.45		sólido	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2ii.46		sólido	LC/MS: 401/403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P2ii.47		goma	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,57 min

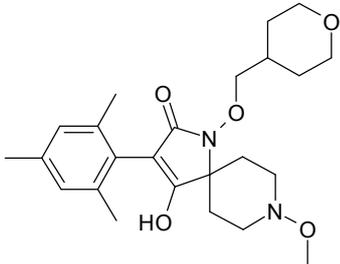
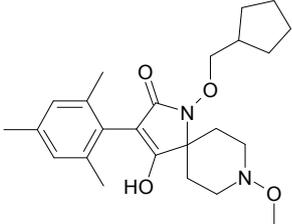
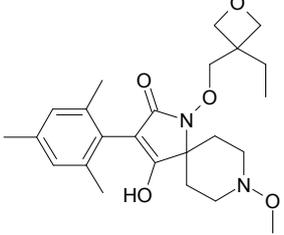
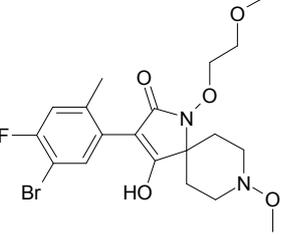
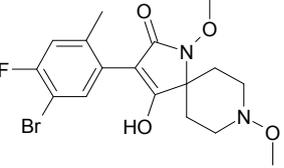
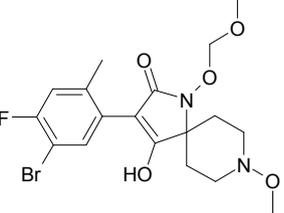
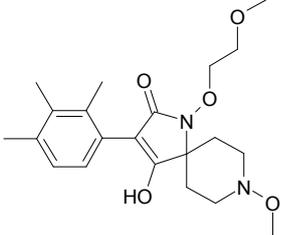
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.48		sólido	LC/MS: 371/373 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min
P2ii.49		goma	LC/MS: 361 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.50		goma	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD, señales seleccionadas solamente): 1,29 (t, 9H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 2,22 (d, <sup>4</sup> J(H,F) = 2,2Hz, 3H, mesitilo CH <sub>3</sub> ), 3,17 (c, 6H, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 3,39 (s, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ), 3,54 (s, 3H, NOCH <sub>3</sub> ).
P2ii.51		polvo	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,53 min
P2ii.52		133-136°C	
P2ii.53		sólido	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P2ii.54		goma	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,57 min
P2ii.55		176-180°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.56		185-190°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,56 min
P2ii.57		148-153°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2ii.58		83-86°C	LC/MS: 371/373 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,52 min
P2ii.59		55-57°C	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,53 min
P2ii.60		155-158°C	LC/MS: 401/403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,51 min
P2ii.61		polvo	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P2ii.62		91-92°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min

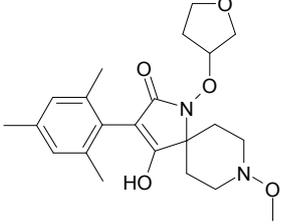
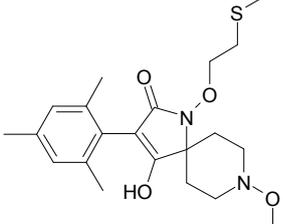
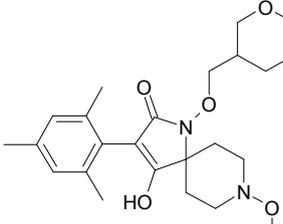
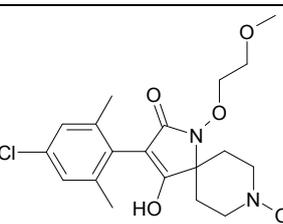
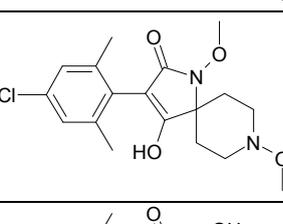
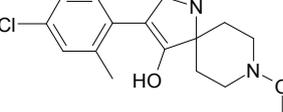
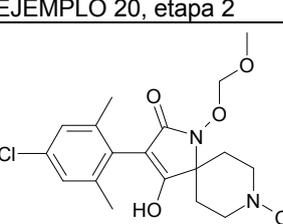
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.63		84-85°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P2ii.64		154-157°C	LC/MS: 413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P2ii.65		103-106°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,77 min
P2ii.66		88-91°C	LC/MS: 389 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,54 min
P2ii.67		69-72°C	LC/MS: 417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min
P2ii.68		goma	LC/MS: 405 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,65 min
P2ii.69		goma	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min

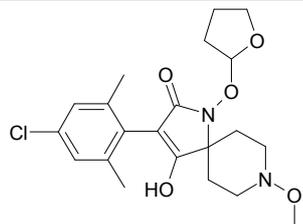
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.70		goma	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,61 min
P2ii.71		goma	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,60 min
P2ii.72		167-171°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min
P2ii.73		63-64°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,72 min
P2ii.74		79-80°C	LC/MS: 441/443 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,70 min
P2ii.75		86-87°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,69 min
P2ii.76		96-97°C	LC/MS: 467/469 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,78 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.77		141-144°C	LC/MS: 377 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,49 min
P2ii.78		153-155°C	LC/MS: 333 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,44 min
P2ii.79		188-191°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.80		163-167°C	LC/MS: 455/457 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P2ii.81		goma	LC/MS: 471/473 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,70 min
P2ii.82		95-98°C	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P2ii.83		155-157°C	LC/MS: 413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,75 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.84		100-103°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,70 min
P2ii.85		74-77°C	LC/MS: 415 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P2ii.86		88-91°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2ii.87		71-74°C	LC/MS: 459/461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P2ii.88		sólido	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.89		64-67°C	LC/MS: 445/447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,65 min
P2ii.90		sólido	LC/MS: 391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min

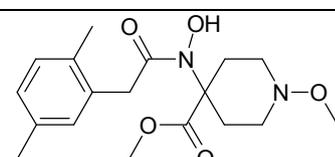
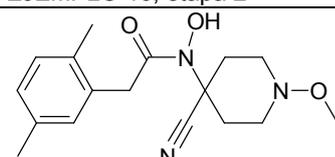
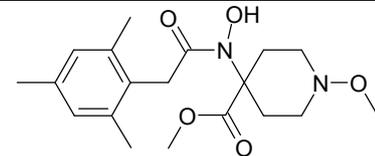
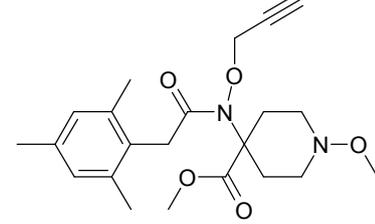
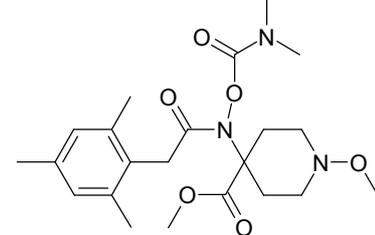
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.91		espuma	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,68 min
P2ii.92		86-89°C	LC/MS: 427/429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,61 min
P2ii.93		88-91°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,74 min
P2ii.94		84-88°C	LC/MS: 423/425 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.95		sólido	LC/MS: 446 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P2ii.96		169-172°C	LC/MS: 429 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min
P2ii.97		113-115°C	LC/MS: 401 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min

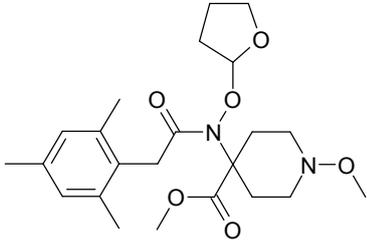
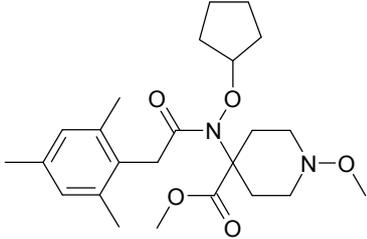
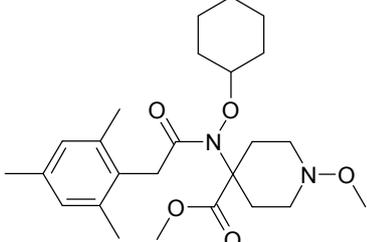
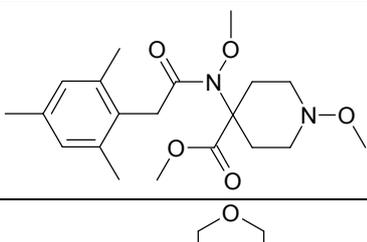
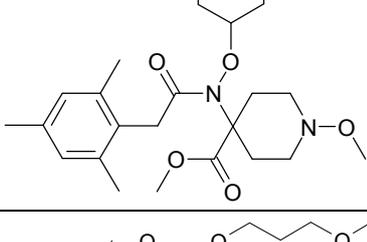
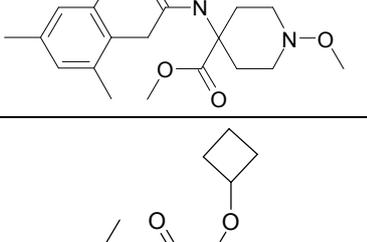
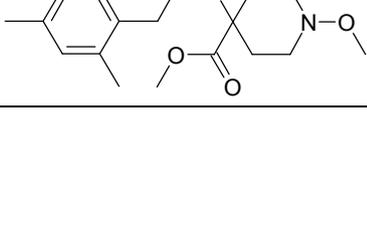
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.98		135-138°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,57 min
P2ii.99		113-115°C	LC/MS: 407 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,72 min
P2ii.100		98-101°C	LC/MS: 431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,72 min
P2ii.101		161-164°C	LC/MS: 411/413 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,63 min
P2ii.102		88-92°C	LC/MS: 367/369 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,58 min
P2ii.103	 EJEMPLO 20, etapa 2	sólido	LC/MS: 353/355 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,37 min
P2ii.104		176-178°C	LC/MS: 397/399 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,64 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P2ii.105		137-139°C	LC/MS: 421/423 (M-H) <sup>-</sup> TR = 1,69 min

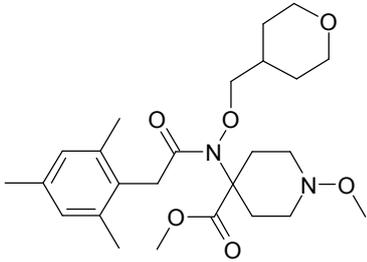
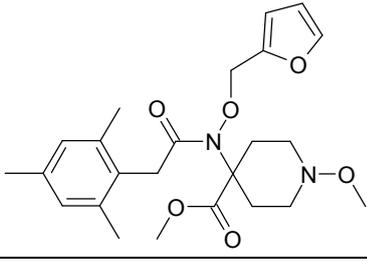
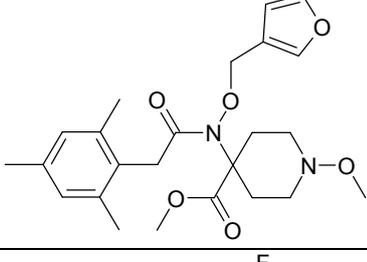
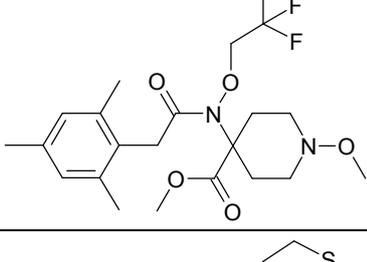
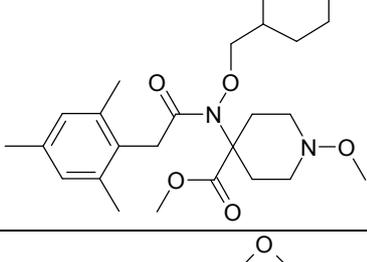
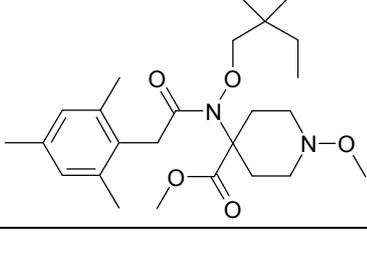
Los intermedios de la tabla P3ii pueden prepararse por procedimientos análogos.

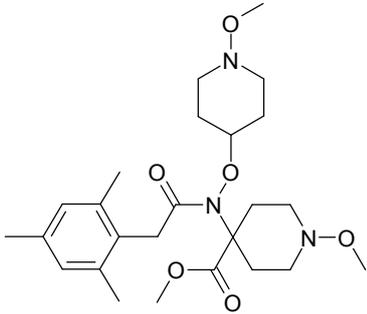
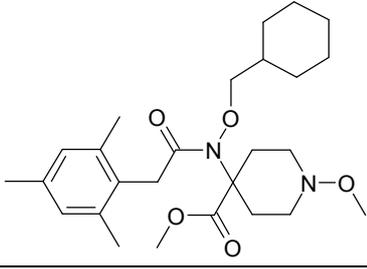
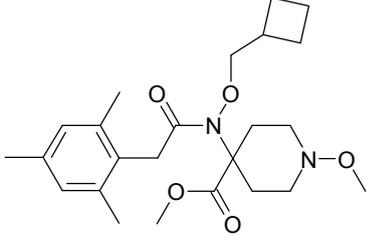
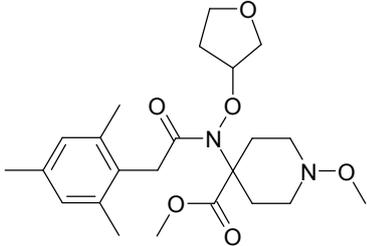
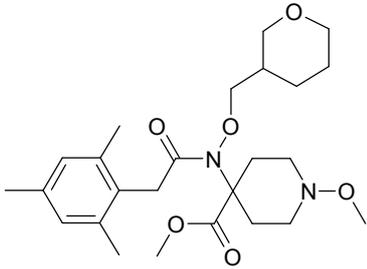
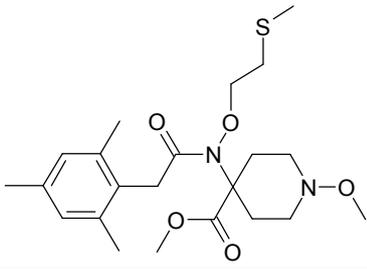
5 **Tabla P3ii: Datos físicos de intermedios**

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.1	 <p>EJEMPLO 11, etapa 4 EJEMPLO 16, etapa 2</p>	140-142°C	LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P3ii.2	 <p>EJEMPLO 16, etapa 1</p>	153-156°C	LC/MS: 318 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P3ii.3		199-200°C	LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,68 min
P3ii.4	 <p>EJEMPLO 12, etapa 1</p>	108-110°C	LC/MS: 403 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P3ii.5		goma	LC/MS: 436 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.6	 <p>EJEMPLO 17, etapa 1</p>	107-109°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P3ii.7		goma	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,19 min
P3ii.8	 <p>EJEMPLO 18, etapa 1</p>	goma	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,23 min
P3ii.9		goma	LC/MS: 379 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P3ii.10		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,89 min
P3ii.11		55-57°C	LC/MS: 437 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,95 min
P3ii.12		goma	LC/MS: 419 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,09 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.13		goma	LC/MS: 437 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P3ii.14		sólido	LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P3ii.15		166-167°C	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P3ii.16		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,08 min
P3ii.17		goma	LC/MS: 421 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,80 min
P3ii.18		goma	LC/MS: 449 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,88 min
P3ii.19		goma	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,25 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.20		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,93 min
P3ii.21		goma	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,05 min
P3ii.22		goma	LC/MS: 445 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,98 min
P3ii.23		goma	LC/MS: 447 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min
P3ii.24		goma	LC/MS: 479 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,10 min
P3ii.25		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,94 min

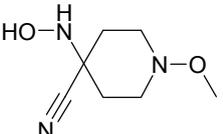
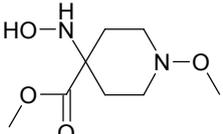
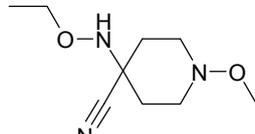
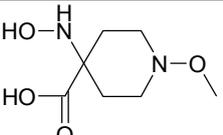
Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.26	 <p>EJEMPLO 19, etapa 2</p>	goma	LC/MS: 478 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,97 min
P3ii.27		goma	LC/MS: 461 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,31 min
P3ii.28		goma	LC/MS: 433 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,17 min
P3ii.29		115-117°C	LC/MS: 435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,85 min
P3ii.30		goma	LC/MS: 463 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,01 min
P3ii.31		goma	LC/MS: 439 (M+H) <sup>+</sup> TR = 2,03 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.32		sólido	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,73 min
P3ii.33		sólido	LC/MS: 415/417 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P3ii.34		228-231°C	LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
	EJEMPLO 20, etapa 1		
P3ii.35			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,86 min
P3ii.36			LC/MS: 389/391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,59 min
P3ii.37			LC/MS: 379 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,91 min
P3ii.38		162-163°C	LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,76 min
P3ii.39			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P3ii.40			LC/MS: 433/435 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,69 min
P3ii.41			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,69 min

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P3ii.42			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P3ii.43			LC/MS: 351 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,55 min
P3ii.44			LC/MS: 389/391 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,62 min
P3ii.45			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,66 min
P3ii.46			LC/MS: 429/431 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,67 min
P3ii.47			LC/MS: 385/387 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,71 min
P3ii.48			LC/MS: 365 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,65 min
P3ii.49		100-103°C	LC/MS: 380/382 (M+H) <sup>+</sup> TR = 1,99 min

Los intermedios de la tabla P4ii pueden prepararse por procedimientos análogos.

5 Tabla P4ii: Datos físicos de intermedios

Compuesto n.º	Estructuras	Punto de fusión	MS/RMN
P4ii.1	 EJEMPLO 11, etapa 2	130-131°C	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,55-2,35 (señales a, total 4H), 2,60-3,45 (señales a, total 4H), 3,52 (s, 3H), 5,19 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H). IR (CN): ν 2227,8 cm <sup>-1</sup> . LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 172 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,31 min.
P4ii.2	 EJEMPLO 11, etapa 3	aceite	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,50-2,40 (señales a, total 4H), 2,76 (m a, 2H), 3,01-3,32 (m a, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,58 (s a, 2H). IR (COOMe): ν 1731,3 cm <sup>-1</sup> . LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 205 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,31 min.
P4ii.3	 EJEMPLO 23, etapa 2	aceite	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 1,19 (t, 3H), 1,59-2,29 (señales a, total 4H), 2,64-3,43 (señales a, total 4H), 3,52 (s, 3H), 3,80 (c, 2H), 5,37 (s a, 1H). IR (CN): ν 2235,3 cm <sup>-1</sup> . LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 200 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 1,21 min.
P4ii.4	 ejemplo 25, etapa 1	180°C	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD): 1,54-2,29 (señales a, total 4H), 2,82 (m a, 2H), 3,07-3,26 (señales a, total 2H), 3,49 (s, 3H). LC/MS (ES <sup>+</sup> ): 191 (M+H) <sup>+</sup> ; TR = 0,22 min.

Ejemplos de compuestos de fórmula I donde Q es iii como se divulga en el documento WO2009/049851.

#### EJEMPLOS BIOLÓGICOS

- 5 Ejemplo B1:  
*Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero): población variada, actividad de alimentación/contacto residual, preventivo
- 10 Se colocaron discos foliares de girasol en agar en una placa de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba. Tras secarse, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de edades variadas. Tras un periodo de incubación de 6 DDT, se inspeccionan las muestras para determinar la mortalidad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

15 TABLA B1:

	Concentración	A	B
Comp. T1iii.067* de la tabla T1iii, donde G es CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200 ppm	50%	80%
Comp. P1.2 de la tabla P1	200 ppm	95%	90%

\* no de acuerdo con la invención.

A: *Myzus persicae* susceptible a insecticidas neonicotinoides (población de edades variadas)

B: *Myzus persicae* resistente a insecticidas neonicotinoides (población de edades variadas)

- 20 Ejemplo B2:  
Determinación del estado de resistencia cruzada de compuestos de fórmula I cuando se aplican contra especies de plagas agrónomicamente importantes resistentes a una o más clases de insecticidas disponibles en el mercado.  
La resistencia puede definirse como "un cambio hereditario en la sensibilidad de una población de una plaga que se

refleja en el fracaso repetido de un producto por conseguir el nivel esperado de control cuando se usa de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta para esa especie de plaga". (IRAC)

Se produce resistencia cruzada cuando la resistencia a un insecticida confiere resistencia a otro insecticida mediante el mismo mecanismo bioquímico. Esto puede suceder dentro de los grupos químicos del insecticida o entre los grupos químicos del insecticida. La resistencia cruzada puede producirse incluso si el insecto resistente nunca se ha expuesto a una de las clases químicas de insecticidas.

El nivel de resistencia y, por lo tanto, el efecto sobre el rendimiento del insecticida puede medirse por el uso de un "factor de resistencia". Este factor de resistencia puede calcularse dividiendo la concentración de un insecticida que proporciona un nivel establecido de mortalidad (es decir, un 80%) a la cepa "resistente" por la concentración del mismo insecticida que proporciona el mismo nivel de mortalidad para el insecto "susceptible" de la misma especie y fase biológica. Aunque no hay normas establecidas, un valor bajo (1-10) indica ausencia de resistencia cruzada y niveles únicamente naturales de variación, y un valor alto (50+) proporciona fuertes evidencias de resistencia cruzada.

15 **a) Cepa resistente a neonicotinoides y piretroides del pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*)**

Cepas de *Myzus persicae* utilizadas:

- Cepa de cribado convencional de *Myzus persicae* (susceptible a neonicotinoides)
- Cepa FRC-P de *Myzus persicae* (resistente a neonicotinoides)

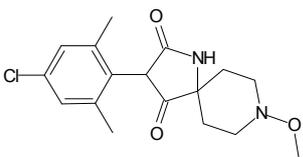
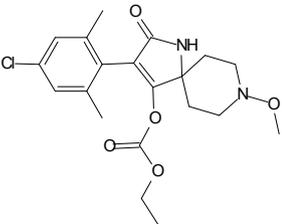
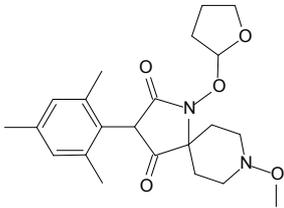
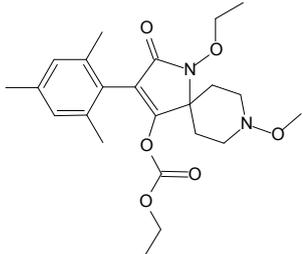
20 Método de bioensayo:

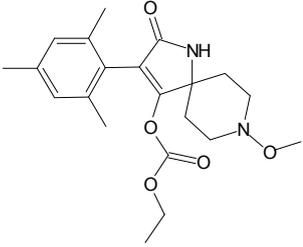
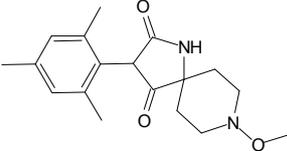
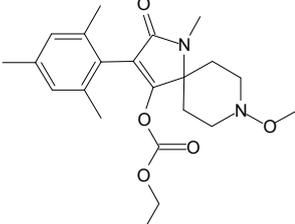
*Myzus persicae*: población variada, actividad de contacto, curativa sobre plántulas de guisante

Se tratan plántulas de guisante, infestadas con una población de áfidos de edades variadas, con las soluciones de prueba en una cámara de pulverización. Unos 6 días después del tratamiento, se comprueban las muestras para la mortalidad.

25

Tabla B2a:

Compuesto de fórmula I	Factor de resistencia (FR <sub>80</sub> )*
	1
	< 1
	<1
	4

	4
	4
	1
Tiametoxam (neonicotinoide)	>250

\*Factor de resistencia (FR<sub>80</sub>) = concentración más baja ensayada que proporciona más de un 80% de mortalidad de los áfidos resistentes / concentración más baja ensayada que proporciona más de un 80% de mortalidad de los áfidos susceptibles.

- 5 No hay evidencias de resistencia cruzada entre los compuestos de fórmula I ensayados y el neonicotinoide en esta población de *Myzus persicae* resistente a neonicotinoides. Esto se demuestra por el alto FR observado para tiametoxam y los bajos factores de resistencia para los compuestos de fórmula I. Esto indica que el nivel esperado de control proporcionado por los compuestos de fórmula I ensayados es poco probable que sea muy diferente cuando se aplica contra *Myzus persicae* resistente y susceptible a neonicotinoides.
- 10 Aunque no se presenta, también se sabe que la cepa FRC es resistente a piretroides y, por lo tanto, los datos sugieren que tampoco hay resistencia cruzada con la química de este insecticida en esta cepa.

**b) Cepa resistente a neonicotinoides del saltamontes pardo del arroz (*Nilaparvata lugens*)**

Cepas de *Nilaparvata lugens* utilizadas:

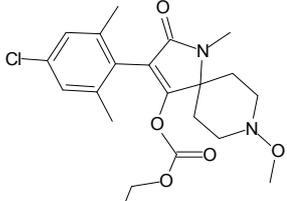
- 15
- Cepa de cribado convencional de *Nilaparvata lugens* (susceptible a neonicotinoides)
  - Χεπλ IND3 de *Nilaparvata lugens* (resistente a neonicotinoides)

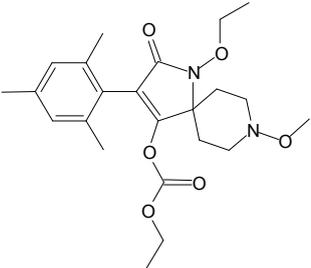
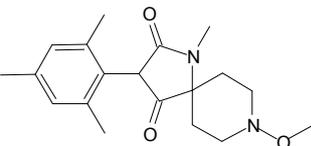
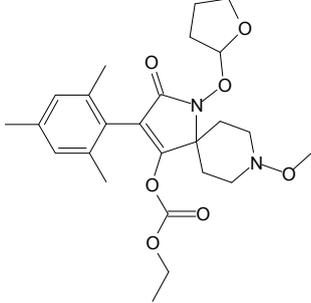
Método de bioensayo:

*Nilaparvata lugens*: larvicida, actividad de alimentación/contacto, preventivo

- 20 Se tratan plántulas de arroz con las soluciones de prueba diluidas en una cámara de pulverización de mesa giratoria. Tras secarse, se infestan con 20 ninfas N<sub>3</sub>. Unos 6 y 12 días después del tratamiento, se comprueban las muestras de tratamiento para la mortalidad, la regulación del crecimiento y los efectos sobre la generación F<sub>1</sub>.

**Tabla B2b:**

Compuesto de fórmula I	Factor de resistencia (FR <sub>80</sub> )*
	4

	<p>&lt; 1</p>
	<p>1</p>
	<p>1</p>
<p>Tiametoxam (neonicotinoide)</p>	<p>&gt;64</p>

\*Factor de resistencia ( $FR_{80}$ ) = concentración más baja ensayada que proporciona más de un 80% de mortalidad de los saltamontes resistentes / concentración más baja ensayada que proporciona más de un 80% de mortalidad de los saltamontes susceptibles.

5 No hay evidencias de resistencia cruzada entre los compuestos de fórmula I ensayados y el neonicotinoide en esta población de *Nilaparvata lugens* resistente a neonicotinoides. Esto se demuestra por el alto FR observado para tiametoxam y los bajos factores de resistencia para los compuestos de fórmula I ensayados. Esto indica que el nivel esperado de control proporcionado por los compuestos STAR es poco probable que sea muy diferente cuando se aplica contra *Nilaparvata lugens* resistente y susceptible a neonicotinoides.

10 **c) Cepa resistente a neonicotinoides y piretroides de la mosca blanca del tabaco (*Bemisia tabaci*)**  
 Cepas de *Bemisia tabaci* utilizadas:

- Cepa de cribado convencional de *Bemisia tabaci* (susceptible a neonicotinoides)
- Cepa ALM07 de *Nilaparvata lugens* (resistente a neonicotinoides y piretroides) y originalmente proporcionada por Rothamsted Research, RU. (>250 FR en bioensayo de mortalidad residual de la mosca blanca adulta con tiametoxam).

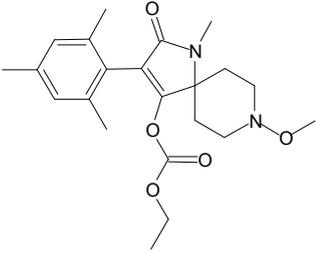
15

Método de bioensayo:

20 ***Bemisia tabaci***: actividad residual, preventivo, deposición de huevos  
 Se tratan plántulas de algodón, con todas las hojas salvo una retiradas, con las soluciones de prueba diluidas en una cámara de pulverización de mesa giratoria. Unas 24 horas después del secado, se infestaron con 20 moscas blancas adultas. Unos 3 días después de la exposición, se cuenta la cantidad total de moscas blancas adultas y la cantidad total de huevos de mosca blanca depositados sobre la hoja. Se calcula el porcentaje de control de deposición de huevos y se corrige respecto a la mortalidad de control.

25

Tabla B2c:

Compuesto de fórmula I	Factor de resistencia (FR <sub>50</sub> )*
	4

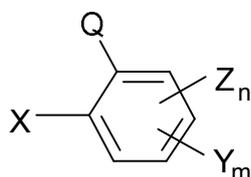
\*Factor de resistencia (FR<sub>50</sub>) = concentración ensayada que proporciona un 50% de control de la deposición de huevos de mosca blanca resistente / concentración que proporciona un 50% de control de la deposición de huevos de mosca blanca susceptible.

5 No hay evidencias de resistencia cruzada entre el compuesto ensayado y el neonicotinoide en esta población de *Bemisia tabaci* resistente a neonicotinoides. Esto demuestra que el bajo factor de resistencia para el compuesto de fórmula I ensayado en el bioensayo de deposición de huevos, en comparación con el alto FR observado para tiametoxam en bioensayos de mortalidad en adultos. No es posible una comparación directa de la resistencia

10 cruzada para estos compuestos, ya que actúan sobre fases biológicas diferentes.

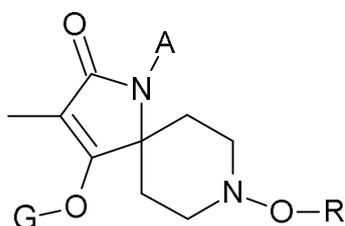
## REIVINDICACIONES

1. Un método de control de insectos del orden *Hemiptera*, que son insectos resistentes a un insecticida neonicotinoide, comprendiendo dicho método aplicar a dichos insectos resistentes a neonicotinoideos un compuesto de fórmula (I):



(I),

donde Q es  
(i)



(i)

- 10 X, Y y Z independientemente unos de los otros son alquiloC<sub>1-4</sub>, cicloalquiloC<sub>3-6</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, alcoxiC<sub>1-4</sub>, halógeno, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-4</sub>, haloalquiloC<sub>1-4</sub>, halógeno o ciano;
- 15 m y n son, independientemente uno del otro, 0, 1, 2 o 3 y m+n es 0, 1, 2 o 3;
- G es hidrógeno, un metal, un amonio, un sulfonio o un grupo protector, donde el grupo protector se selecciona de -C(X<sup>a</sup>)-R<sup>a</sup> o -C(X<sup>b</sup>)-X<sup>c</sup>-R<sup>b</sup>, donde X<sup>a</sup>, X<sup>b</sup>, y X<sup>c</sup> son independientemente unos de los otros oxígeno o azufre; y
- 20 R<sup>a</sup> es H, alquiloC<sub>1-18</sub>, alqueniloC<sub>2-18</sub>, alquiniloC<sub>2-18</sub>, haloalquiloC<sub>1-10</sub>, cianoalquiloC<sub>1-10</sub>, nitroalquiloC<sub>1-10</sub>, aminoalquiloC<sub>1-10</sub>, alquilaminoC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminoC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, cicloalquilC<sub>3-7</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alcoxiC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alqueniloxiC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquinilC<sub>3-5</sub>oxialquiloC<sub>1-5</sub>, alquiltioC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilidenoaminoxiC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilcarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alcocicarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminocarbonilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-5</sub>, N-alquilC<sub>1-5</sub>carbonil-N-alquilC<sub>1-5</sub>aminoalquiloC<sub>1-5</sub>, trialquilsililC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, fenilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC<sub>2-5</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro; y
- 30 R<sup>b</sup> es alquiloC<sub>1-18</sub>, alqueniloC<sub>3-18</sub>, alquiniloC<sub>3-18</sub>, haloalquiloC<sub>2-10</sub>, cianoalquiloC<sub>1-10</sub>, nitroalquiloC<sub>1-10</sub>, aminoalquiloC<sub>2-10</sub>, alquilaminoC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminoC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, cicloalquilC<sub>3-7</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alcoxiC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alqueniloxiC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquiniloxiC<sub>3-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquiltioC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilidenoaminoxiC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilcarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alcocicarbonilC<sub>1-5</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>aminocarbonilalquiloC<sub>1-5</sub>, dialquilaminocarbonilC<sub>2-8</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, alquilC<sub>1-5</sub>carbonilaminoalquiloC<sub>1-5</sub>, N-alquilC<sub>1-5</sub>carbonil-N-alquilC<sub>1-5</sub>aminoalquiloC<sub>1-5</sub>, trialquilsililC<sub>3-6</sub>alquiloC<sub>1-5</sub>, fenilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), heteroarilalquiloC<sub>1-5</sub> (donde el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, alquiltioC<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilC<sub>1-3</sub>, alquilsulfoniloC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o con nitro), haloalqueniloC<sub>3-5</sub>, cicloalquiloC<sub>3-8</sub>, fenilo o fenilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro, heteroarilo o heteroarilo sustituido con alquiloC<sub>1-3</sub>, haloalquiloC<sub>1-3</sub>, alcoxiC<sub>1-3</sub>, haloalcoxiC<sub>1-3</sub>, halógeno, ciano o nitro;
- 40 R es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, bencilo, (alcoxi C<sub>1-4</sub>)alquilo C<sub>1-4</sub>, (alcoxi C<sub>1-4</sub>)(alcoxi C<sub>1-4</sub>)alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo seleccionado de G; y
- 45 A es alquiloC<sub>1-6</sub>;
- o una sal agroquímicamente aceptable o un N-óxido del mismo.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 de control de insectos de la familia *Aphididae*, que son insectos resistentes a un insecticida neonicotinoide, comprendiendo dicho método aplicar a dichos insectos resistentes a neonicotinoides un compuesto de fórmula (I).
- 5 3. Un método de protección de un cultivo de plantas útiles bajo el ataque por insectos del orden *Hemiptera*, que son insectos resistentes a un insecticida neonicotinoide, comprendiendo dicho método aplicar a dicho cultivo, tratar un material de propagación vegetal de dicho cultivo con y/o aplicar a dichos insectos resistentes a neonicotinoides, un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 4. Un método de control de la resistencia a uno o más insecticidas neonicotinoides en insectos del orden *Hemiptera*, que comprenden aplicar de forma alternativa un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un insecticida neonicotinoide a dichos insectos o a un cultivo de plantas útiles susceptible a y/o bajo el ataque de dichos insectos.
- 15 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, donde dicho insecto es uno o más de, como un ejemplo, *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis citricola*, *Aphis craccivora*, *Aphis fabae*, *Aphis frangulae*, *Aphis glycines*, *Aphis gossypii*, *Aphis nasturtii*, *Aphis pomi*, *Aphis spiraecola*, *Aulacorthum solani*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brevicoryne brassicae*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis devectora*, *Dysaphis plantaginea*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus pruni*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Myzus cerasi* F., *Myzus nicotianae*, *Myzus persicae*, *Nasonovia ribisnigri*, *Pemphigus bursarius*, *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum insertum* Wa, *Rhopalosiphum maidis* Fitch, *Rhopalosiphum padi* L., *Schizaphis graminum* Rond., *Sitobion avenae*, *Toxoptera aurantii*, *Toxoptera citricola*, *Phylloxera vitifoliae*, *Bemisia tabaci*, *Nilaparvata lugens*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.
- 20 6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho insecto es uno o más de *Bemisia tabaci*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens*, *Aphis gossypii*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.
- 25 7. El método de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, donde dicho cultivo de plantas útiles es cereales, remolacha, frutas, cultivos leguminosos, cucurbitáceas, plantas textiles y hortalizas; y también tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimiento, vides, lúpulos, la familia de los plátanos, plantas de látex, grama, césped, pasto forrajero y plantas ornamentales.
- 30 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4, donde el principio activo está en forma de una composición, comprendiendo adicionalmente dicha composición un diluyente o vehículo agrícolamente aceptable.
- 35 9. Un método de control de virus de plantas propagados por insectos del orden *Hemiptera*, que comprende aplicar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 a insectos resistentes a neonicotinoides del orden *Hemiptera*, que son insectos portadores de dichos virus de plantas.
- 40 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 de control de un virus de plantas en un cultivo de plantas útiles bajo el ataque por insectos resistentes a neonicotinoides del orden *Hemiptera*, que son insectos portadores de dicho virus de plantas, comprendiendo dicho método aplicar a dicho cultivo, tratar un material de propagación vegetal de dicho cultivo con y/o aplicar a dichos insectos, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.
- 45 11. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde dicho virus es uno o más de Sobemovirus, Caulimovirus (Caulimoviridae), Closterovirus (Closteroviridae), Sequivirus (Sequiviridae), Enamovirus (Luteoviridae), Luteovirus (Luteoviridae), Polerovirus (Luteoviridae), Umbravirus, Nanovirus (Nanoviridae), Cytorhabdovirus (Rhabdoviridae), Nucleorhabdovirus (Rhabdoviridae).
- 50 12. El método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde dicho insecto es uno o más de *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis citricola*, *Aphis craccivora*, *Aphis fabae*, *Aphis frangulae*, *Aphis glycines*, *Aphis gossypii*, *Aphis nasturtii*, *Aphis pomi*, *Aphis spiraecola*, *Aulacorthum solani*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brevicoryne brassicae*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis devectora*, *Dysaphis plantaginea*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus pruni*, *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum rosae*, *Myzus cerasi* F., *Myzus nicotianae*, *Myzus persicae*, *Nasonovia ribisnigri*, *Pemphigus bursarius*, *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum insertum* Wa, *Rhopalosiphum maidis* Fitch, *Rhopalosiphum padi* L., *Schizaphis graminum* Rond., *Sitobion avenae*, *Toxoptera aurantii*, *Toxoptera citricola*, *Phylloxera vitifoliae*, *Bemisia tabaci*, *Nilaparvata lugens*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Bactericera cockerelli*.
- 55 13. Un método de protección de un cultivo de plantas útiles bajo el ataque por insectos de la familia *Hemiptera*, que son insectos resistentes a un insecticida neonicotinoide, comprendiendo dicho método aplicar al material de propagación de dicho cultivo un insecticida neonicotinoide, seguido de la aplicación foliar de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, empezando con la fase del cultivo de 3 a 5 hojas.
- 60