

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 418**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2005 PCT/EP2005/008981**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2006 WO06024405**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2005 E 05777302 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 1789430**

54 Título: **Derivados de avermectina, monosacárido de avermectina y aglicona de avermectina**

30 Prioridad:

03.09.2004 EP 04020953

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

28.11.2017

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)
3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**HUETER, OTTMAR FRANZ;
PITTERNA, THOMAS;
JUNG, PIERRE;
MURPHY KESSABI, FIONA y
QUARANTA, LAURA**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 644 418 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de avermectina, monosacárido de avermectina y aglicona de avermectina

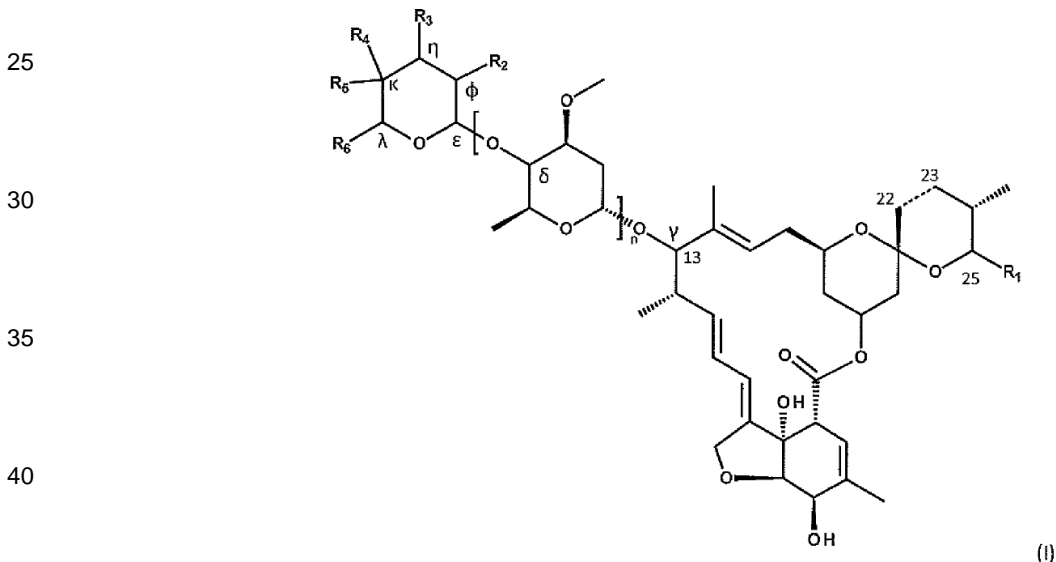
5 **[0001]** La presente invención se refiere en particular a ciertos derivados de avermectina, monosacárido de avermectina y aglicona de avermectina, procedimientos para preparar tales derivados, productos intermedios en la preparación de tales derivados, y al uso de ciertos derivados para controlar plagas.

10 **[0002]** Se conocen ciertos compuestos macrólidos para controlar plagas. Sin embargo, las propiedades biológicas de estos compuestos conocidos no son completamente satisfactorias, y, como consecuencia, todavía hay una necesidad de proporcionar compuestos adicionales que tengan propiedades plaguicidas.

15 **[0003]** El documento US 4.203.976 describe una serie de derivados de avermectina en los que los grupos de azúcar están sustituidos en cualquiera de los grupos hidroxilo disponibles de la molécula de avermectina.

20 **[0004]** Se ha encontrado que ciertos derivados de avermectina, monosacárido de avermectina y aglicona de avermectina, que tienen en la posición 4", 4' o 13, respectivamente, un acetal cíclico de 6 miembros con un sustituyente en la posición 2, son útiles en el control de plagas, en determinadas plagas que son perjudiciales para las plantas de cultivo y a su material de propagación, tales como representantes de la clase Insecta, el orden Acarina y la clase Nematoda.

25 **[0005]** Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



45 en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 indicado con una línea discontinua es un enlace sencillo o doble, los símbolos δ , ϵ , ϕ , η , κ , λ y γ representan que la configuración del átomo de carbono correspondiente puede ser (S) o (R).

n es 0, 1 ó 2,

R_1 representa un grupo alquilo C_1 - C_{12} , cicloalquilo C_3 - C_8 o alquenilo C_2 - C_{12} ,

50 R_2 representa R_{15} , $R_{15}O$, $R_{16}OC(=O)O^-$;

R_3 representa $R_{15}O$ o $R_{16}OC(=O)O^-$;

R_4 representa $R_{16}R_{17}N$, $R_{16}(NC)N$, $R_{16}(R_{17}O)N$, $R_{16}C(=O)R_{17}N$, $R_{16}C(=O)(OR_{17})N$, $R_{15}OC(=O)R_{17}N$, $R_{15}OC(=O)(OR_{17})N$, $R_{15}SO_2R_{17}N$, $R_{16}R_{17}NO$, $R_{16}(NC)NO$, $(R_{16}R_{17}C=)NO$, $R_{16}C(=O)R_{17}NO$, $R_{18}R_{19}N-R_{17}N$, $R_{18}(NC)N-R_{17}N$, $R_{18}(R_{19}O)N-R_{17}N$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)O$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)R_{17}N$, o un grupo $R_{18}R_{19}N-SO_2R_{17}N$;

55 R_5 representa hidrógeno, un hidrocarbilo o R_4 y R_5 representan juntos $=O$, $=NR_9$ o $=CR_{10}R_{11}$, y

R_6 representa R_{16} , $R_{16}OCH_2$, $R_{16}C(=O)OCH_2$, $R_{15}OC(=O)OCH_2$, $R_{16}C(=S)OCH_2$, $R_{16}SCH_2$, $R_{16}C(=O)SCH_2$, $R_{16}C(=S)SCH_2$, $R_{16}R_{17}NCH_2$, $R_{16}(NC)NCH_2$, $R_{16}(R_{17}O)NCH_2$, $R_{16}C(=O)NR_{17}CH_2$, $R_{16}C(=O)N(OR_{17})CH_2$, $R_{15}OC(=O)NR_{17}CH_2$, $R_{15}OC(=O)N(OR_{17})CH_2$, $R_{15}SO_2NR_{17}CH_2$, $R_{16}R_{17}NOCH_2$, $R_{16}(NC)NOCH_2$, $R_{16}(R_{17}O)NOCH_2$, $R_{16}C(=O)NR_{17}OCH_2$, $R_{18}R_{19}N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}(NC)N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}(R_{19}O)N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)OCH_2$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)NR_{17}CH_2$, o un grupo $R_{18}R_{19}N-SO_2NR_{17}CH_2$;

60 en los que

R_7 y R_8 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o un grupo alquilo C_1 - C_6 ,

R_9 representa un hidrógeno, o un grupo R_2 ,

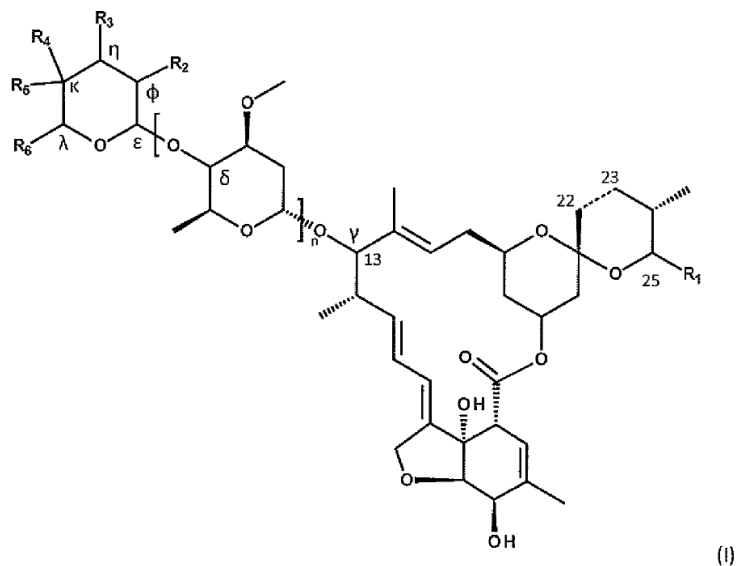
R_{10} y R_{11} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, formilo, $C(O)OR_{12}$, $C(O)NR_{13}R_{14}$,

65 alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , arilo, o heteroarilo,

R_{15} representa alquilo C_1 - C_6 , y

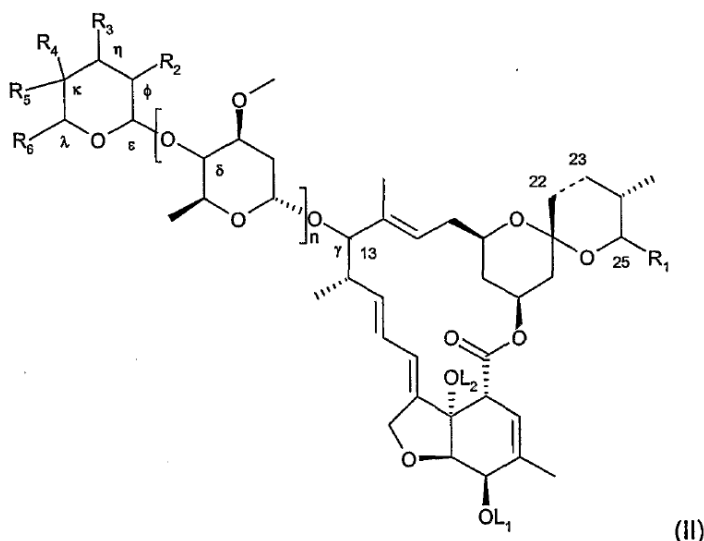
R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ representan, independientemente entre sí, hidrógeno o R₁₅ o R₁₆ y R₁₇, o R₁₈ y R₁₉, conjuntamente representan, independientemente entre sí, un anillo de tres a diez miembros, que contiene opcionalmente heteroátomos; y si es apropiado, un isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero del compuesto de fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal.

[0006] En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, el enlace entre el átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, que comprende las etapas de:

(i) llevar a cabo una reacción de glicosilación en el grupo hidroxilo en la posición 13, 4' o 4'' (n es 0, 1 ó 2, respectivamente) de la estructura de mectina usando un tetrahidropirano activado con los sustituyentes R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ para producir un compuesto de fórmula (II)



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, L₁ es un grupo protector y L₂ es hidrógeno o un grupo protector; y o bien

(ii) eliminar los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, para producir un compuesto de fórmula (I), o bien (iii) llevar a cabo reacciones en uno o más de los grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ para modificar el grupo y a continuación eliminar los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, para dar un compuesto de fórmula (I).

[0007] En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de

fórmula (I)

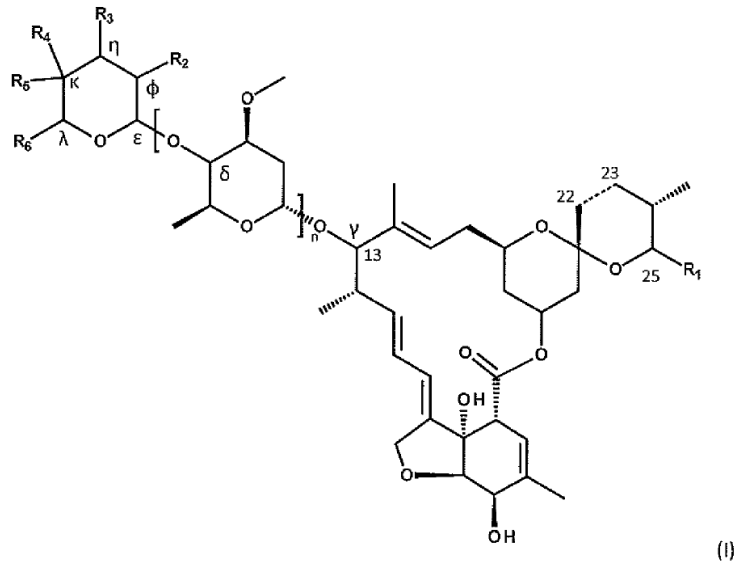
5

10

15

20

25



30

35

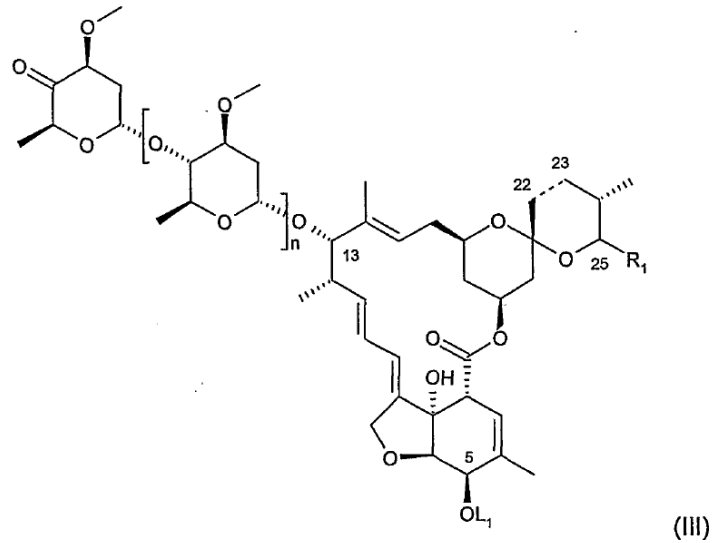
40

45

50

en la que R₁, R₄, R₅ y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y R₂ es R₁₅ tal como se definieron en el primer aspecto, que comprende las etapas de:

(i) oxidar el grupo hidroxilo en la posición 4' o 4" para producir un oxocompuesto de fórmula (III),



55

en la que R₁ y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y L₁ es un grupo protector, y

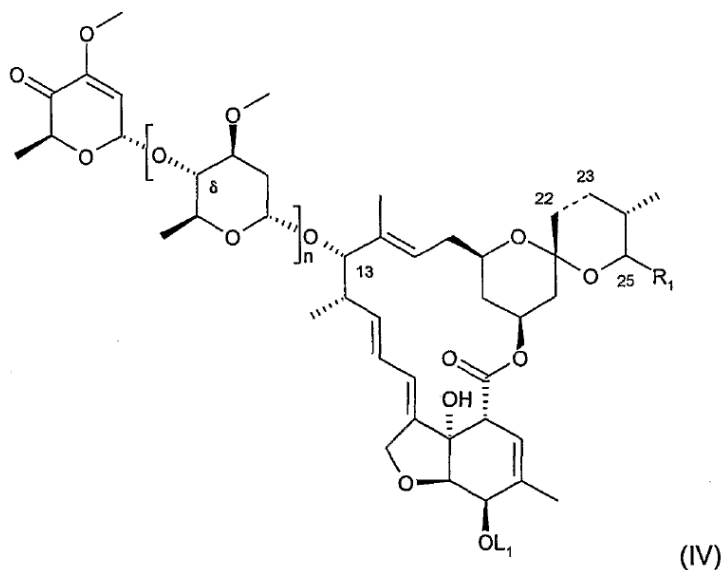
(iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base y un compuesto de trialquilsililo para formar un enolato,

(iv) oxidar el enolato a una enona de fórmula (IV),

60

65

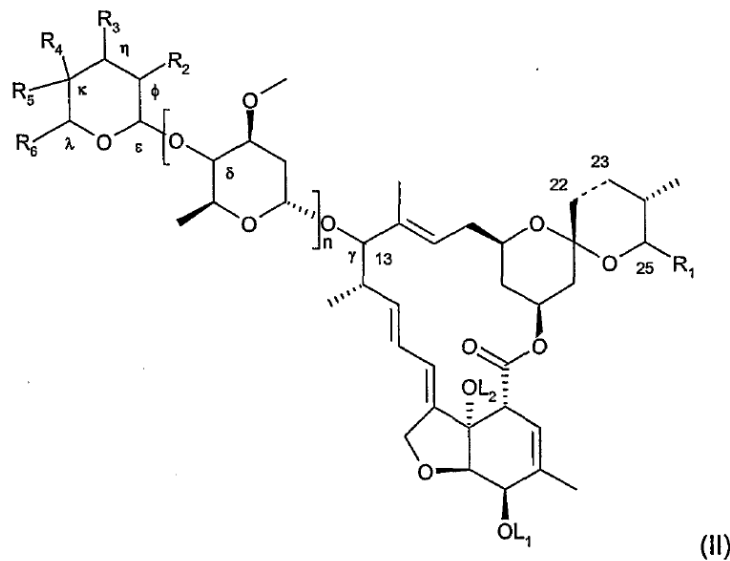
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



en la que R_1 y el enlace entre los átomos carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y L_1 es un grupo protector

(v) añadir un reactivo organometálico que tiene un sustituyente R_2 a la enona, y
 (vi) llevar a cabo reacciones en uno o más de los grupos R_2 , R_4 , R_5 para modificar el grupo y a continuación eliminar el grupo protector L_1 para producir un compuesto de fórmula (I).

[0008] En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, L_1 es un grupo protector, y L_2 es hidrógeno o un grupo protector.

[0009] En un quinto aspecto, la presente invención proporciona una composición plaguicida que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en el primer o cuarto aspecto, respectivamente, como compuesto activo, y al menos un compuesto auxiliar.

[0010] En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para controlar plagas, especialmente ectoplagas o endoplagas en animales y plagas de plantas, que comprende aplicar una composición definida en el quinto aspecto a las plagas o su hábitat.

[0011] En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición definida en el quinto aspecto que comprende mezclar íntimamente y/o moler al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en el primer o cuarto aspecto, respectivamente, como compuesto activo, con al menos un compuesto auxiliar.

[0012] En un octavo aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en el primer o cuarto aspecto, respectivamente, para preparar una composición, tal como se define en el quinto aspecto.

[0013] En un noveno aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición, tal como se define en el quinto aspecto para el control de plagas.

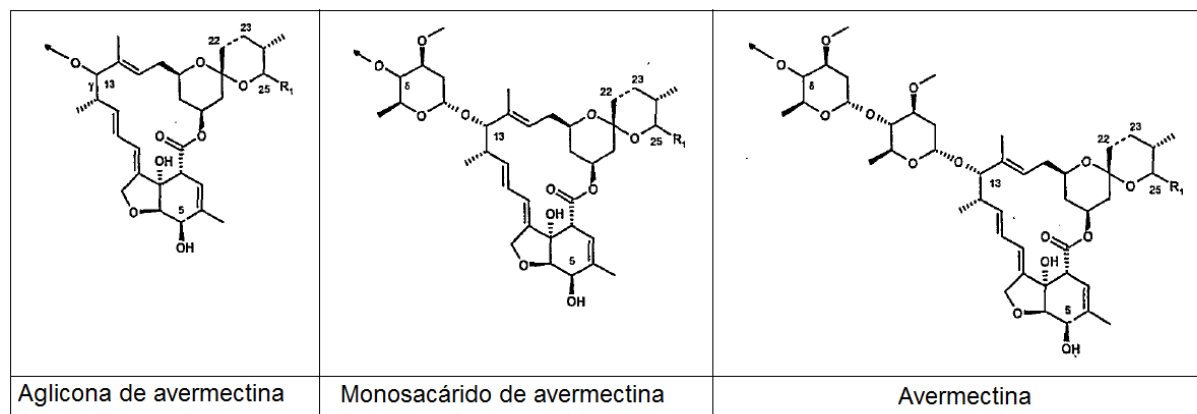
[0014] En un décimo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la protección de material de propagación de plantas que comprende tratar el material de propagación, o el lugar donde se planta el material de propagación, con una composición definida en el quinto aspecto.

[0015] En un undécimo aspecto, la presente invención proporciona un material de propagación de plantas resistente a las plagas que tiene adherida al mismo al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en el primer o cuarto aspecto, respectivamente; preferiblemente tratado mediante el procedimiento del décimo aspecto.

[0016] Un compuesto de la presente invención es un cierto derivado sustituido de avermectina, monosacárido de avermectina, o aglicona de avermectina.

[0017] Las avermectinas son conocidas por la persona experta en la técnica. Son un grupo de compuestos activos como plaguicidas estructuralmente estrechamente relacionados, que se obtienen por fermentación de una cepa del microorganismo *Streptomyces avermitilis*. También los derivados en los que R₁ no es iso-propilo o sec-butilo, por ejemplo, cuando es ciclohexilo o 1-metil butilo, se obtienen por fermentación. Los derivados de avermectinas se pueden obtener mediante síntesis químicas convencionales. La presente invención se refiere a una nueva serie de compuestos que tienen una nueva unidad de carbohidrato unida a avermectina, monosacárido de avermectina, o aglicona de avermectina.

[0018] Los compuestos de la presente invención son derivados de (i) avermectina cuando n es 2 en la fórmula (I), (ii) monosacárido de avermectina cuando n es 1 en la fórmula (I), y (iii) aglicona de avermectina cuando n es 0 en la fórmula (I), en los que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 indicado con una línea discontinua es un enlace sencillo o doble. Por consiguiente, la estructura de mectina, tal como se utiliza en la memoria, se refiere a uno cualquiera de:



[0019] Las flechas indican el punto de conexión al derivado de pirano recién introducido.

[0020] Las avermectinas, que se pueden obtener de *Streptomyces avermitilis*, se denominan A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a y B2b. Los compuestos a los que se hace referencia como "A" y "B" tienen un radical metoxi y un grupo OH, respectivamente, en la posición 5. La serie "a" y la serie "b" son compuestos en los que el sustituyente R₁ (en la posición 25) es un radical sec-butilo y un radical isopropilo, respectivamente. El número 1 en el nombre de los compuestos significa que los átomos de carbono 22 y 23 están unidos por un doble enlace; el número 2 significa que están unidos por un enlace sencillo y que el átomo de carbono 23 lleva un grupo OH. La nomenclatura anterior está adherida en la descripción de la presente invención para indicar el tipo de estructura específica en los derivados de avermectina que se producen no naturalmente según la invención, que corresponde a la avermectina natural. Los compuestos según la invención son especialmente derivados de compuestos de avermectina de la serie B1, ventajosamente B1a y B1b; derivados que tienen un enlace sencillo entre los átomos de carbono 22 y 23; derivados que tienen sustituyentes distintos de sec-butilo o isopropilo en la posición 25; y derivados de los monosacáridos correspondientes.

[0021] Para una revisión de las químicas de macrólidos, ver: Ivermectin Abamectin. Fisher, MH; Mrozik, H. Editor (s) - Campbell, William Cecil, (1989), 1-23; and Macrolide Antibiotics (2ª edición), Sunazuka, Toshiaki, Omura,

Sadafumi; Iwasaki, Shigeo, Omura, Satoshi. Editor (s) - Omura, Satoshi (2002), 99-180.

[0022] Para una revisión de la química de glicosilación, ver: Demchenko, AV, Synlett (2003), 1225-1240; Nicolaou, KC, Mitchel HJ *Angewandte Chemie* (2001), 113, 1624-1672; Garegg, JP, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (1997), 52, 179-205; y K. Toshima, K. Tatsuta, *Chemical Reviews* (1993), 1503-1531.

[0023] El documento EP-A-7812 describe la síntesis de monosacárido de avermectina, o aglicona de avermectina y la preparación de derivados monoglicosilo, diglicosilo y triglicosilo, la glicosilación de las estructuras de mectina con sacáridos peracetilados activados, en los que los grupos acetilo se pueden escindir después de la glicosilación. Véase también el documento US 4.156.720.

[0024] Para una preparación de cupratos y adición 1,4 de estos cupratos a una enona conjugada, ver Clarke, PD, Fitton AO, Suschitzky H., Wallace, TW, *Tetrahydron Letters* (1986), 27, 91-94.

[0025] La presente invención describe la glicosilación de avermectina, monosacárido de avermectina, o aglicona de avermectina en los grupos hidroxilo en la posición 4", 4' o 13, respectivamente, con nuevos derivados de azúcar, la modificación de los sustituyentes en el azúcar recién introducido después de la glicosilación o la introducción de nuevos sustituyentes en la posición 2" o 2' de los derivados de desoxi azúcar. Se ha encontrado que dichos compuestos tienen eficacia plaguicida.

[0026] Cada compuesto de la invención puede estar presente como un único isómero, un isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero. Por consiguiente, un compuesto, por ejemplo, de fórmula (I) es, si es el caso, también entendido como que incluye el correspondiente isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero, incluso si estos últimos no se mencionan específicamente en cada caso.

[0027] Cada compuesto de la invención, tal como el compuesto de fórmula (I), y, cuando sea aplicable, su isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero puede formar sales, por ejemplo sales de adición de ácido. Estas sales de adición de ácido se forman, por ejemplo, con ácidos fuertes inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un hidrácido, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos C₁-C₄, no sustituidos o sustituidos, por ejemplo sustituidos con halógeno, , por ejemplo, ácido acético, ácidos dicarboxílicos insaturados o saturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, ácidos alcano C₁-C₄ o aril sulfónicos, sustituidos con halógeno, por ejemplo, ácido metanosulfónico o p-toluenosulfónico. El compuesto de fórmula (I) que tienen al menos un grupo ácido puede formar además sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoniaco o con una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o trialquilamina inferior, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Las sales internas correspondientes también se pueden formar cuando sea apropiado. Entre las sales del compuesto de fórmula (I), se prefieren las sales agroquímicamente ventajosas.

[0028] Cualquier referencia al compuesto libre de la invención, por ejemplo, de fórmula (I), o su sal, se ha de entender que incluye, si es apropiado, también la sal correspondiente o el compuesto libre de fórmula (I), respectivamente. Lo mismo se aplica a un isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero del compuesto de la invención, por ejemplo, de fórmula (I), y sus sales.

[0029] La invención se describe en detalle a continuación. Además, tal como se describe a continuación, cada realización de una característica de la presente invención es independiente de una realización de otra característica.

[0030] En el contexto del primer aspecto de la invención, se da preferencia a los siguientes grupos:

(2) un compuesto del primer aspecto (también denominado grupo (1)) en forma libre;

(3) un compuesto del primer aspecto (también denominado grupo (1)) en forma de sal;

(4) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (3), en el que R₅ representa un hidrógeno, grupo alquilo C₁-C₆ no sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido, grupo cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, o R₄ y R₅ juntos representan un grupo como =O, =NR₉ o =CR₁₀R₁₁.

(5) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (4), en el que la configuración en el átomo de carbono en posición 13 (γ) es (S);

(6) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (4), en el que la configuración en el átomo de carbono en posición 13 (γ) es (R);

(7) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (6), en el que R₁ es isopropilo o sec-butilo;

(8) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (6), en el que R₁ es ciclohexilo;

(9) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (6), en el que R₁ es 1-metil-butilo;

(10) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (9), en el que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace sencillo;

- (11) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (9), en el que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace doble;
- (12) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (11), en el que n es 2;
- (13) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (11), en el que n es 1;
- 5 (14) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (11), en el que n es 0;
- (15) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (13), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4' (δ) es (S);
- (16) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (13), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4' (δ) es (R);
- 10 (17) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (12), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4'' (δ) es (R)
- (18) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (12), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4'' (δ) es (S)
- (19) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (18), en el que R_4 representa $R_{16}R_{17}N$;
- 15 (20) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (18), en el que R_4 y R_5 representan juntos =O;
- (21) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (20), en el que R_6 representa H, R_{15} , o $R_{16}OCH_2$;
- (22) un compuesto según cualquiera de los grupos (19) y (21), en el que R_{15} representa un alquilo C_1-C_3 no sustituido;
- (23) un compuesto según cualquiera de los grupos (19), (20) y (21), en el que R_{16} representa H o alquilo C_1-C_6 no sustituido;
- 20 (24) un compuesto según el grupo (19) en el que R_{17} representa H o alquilo C_1-C_6 no sustituido;
- (25) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (24), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 1 (ϵ) del acetal cíclico es (R);
- (26) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (24), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 1 (ϵ) del acetal cíclico es (S);
- 25 (27) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (26), en el que las configuraciones de carbono del acetal cíclico en la posición 2 (ϕ), posición 3 (η) y posición 4 (κ) son las mismas;
- (28) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (27), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 2 (ϕ) del acetal cíclico es (R);
- 30 (29) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (27), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 2 (ϕ) del acetal cíclico es (S);
- (30) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (29), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 3 (η) del acetal cíclico es (R);
- (31) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (29), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 3 (η) del acetal cíclico es (S);
- 35 (32) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (31), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4 (κ) del acetal cíclico es (R);
- (33) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (31), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 4 (κ) del acetal cíclico es (S);
- 40 (34) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (33), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 5 (λ) del acetal cíclico es (R);
- (35) un compuesto según cualquiera de los grupos (1) a (33), en el que la configuración del átomo de carbono en la posición 5 (λ) del acetal cíclico es (S).
- 45 **[0031]** Un compuesto preferido de fórmula (I) o fórmula (II) es un derivado de avermectina o de monosacárido de avermectina, en el que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un doble enlace, n es 1 ó 2, R_1 representa un grupo alquilo C_1-C_4 (preferiblemente isopropilo o sec-butilo), R_2 representa alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 , R_3 representa alcoxi C_1-C_4 , R_4 representa alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alcanoilamino C_1-C_4 , alcanoil C_1-C_4 -alquilamino C_1-C_4 , alcoxycarbonilamino C_1-C_4 o alcoxycarbonil C_1-C_4 -alquilamino C_1-C_4 , R_5 representa H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_3 , o alquinilo C_2-C_3 , o R_4 y R_5 juntos representan =O, =NO-alquilo C_1-C_4 , y R_6 representa H, metilo, alcoxi $C_1-C_4-CH_2$, o alcanoiloxi $C_1-C_4-CH_2$, en el que (a) las configuraciones de carbono del acetal cíclico en la posición 3 (η) y la posición 4 (κ) son opuestas entre sí, (b) las configuraciones de carbono del acetal cíclico en la posición 2 (ϕ) y la posición 3 (η) son los mismos, preferiblemente (R), o (c) las configuraciones de carbono del acetal cíclico en la posición 2 (ϕ), posición 3 (η) y posición 4 (κ) son los mismos, y en uno cualquiera de (a), (b) o (c) las configuraciones de carbono en uno cualquiera de los otros átomos de carbono, independientemente unos de otros, es (R) o (S).
- 55
- [0032]** Cuando el mismo tipo de grupo general (o radical o sustituyente) se describe como presente en un compuesto en dos o más posiciones, los grupos específicos pueden ser los mismos o diferentes.
- 60
- [0033]** El grupo hidrocarbilo es un grupo de átomos unidos mediante un átomo de carbono. El grupo contiene uno o más átomos de carbono y uno o más átomos de hidrógeno, cuyo grupo puede ser alifático, alicíclico, bicíclico espirocíclico (cada uno saturado o insaturado), aromático, de cadena lineal, de cadena ramificada, o un grupo con una combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo, vinilo, etinilo, aliilo, fenilo, o bencilo. Preferiblemente, un grupo hidrocarbilo que contiene de 1 a 15, más preferiblemente de 1 a 12,
- 65

especialmente de 1 a 4, tal como 1 o 2, átomos de carbono.

[0034] A menos que se defina lo contrario, los grupos que contienen carbono (por ejemplo, alquilo, alqueno, cicloalquilo) contienen de 1 hasta e incluyendo 6, preferiblemente de 1 hasta e incluyendo 4, especialmente 1 o 2, átomos de carbono.

[0035] Halógeno, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, haloalcoxi y haloalquiltio, es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

[0036] Alquilo, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, alcoxi y alquiltio, es en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o ramificada, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. El número preferido de átomos de carbono en un grupo alquilo está entre 1 y 6, tal como 1 a 4.

[0037] Cicloalquilo, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como, por ejemplo, halocicloalquilo, cicloalcoxi y cicloalquiltio, es en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El número preferido de átomos de carbono en un grupo cicloalquilo está entre 3 y 6, tal como 3 a 4.

[0038] Alqueno, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, es teniendo en cuenta el número de átomos de carbono y dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo, de cadena lineal, por ejemplo, vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o ramificada, por ejemplo, isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, terc-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoocetenilo. Se da preferencia a grupos alqueno que tienen de 3 a 12, en particular 3 a 6, especialmente 3 ó 4, átomos de carbono.

[0039] Alquino, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos es, en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono y triples enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificada, por ejemplo, 3-metilbut-1-inilo, 4-etilpent-1-inilo, 4-metilhex-2-inilo o 2-metilhept-3-inilo. Se da preferencia a grupos alquino que tienen de 3 a 12, en particular 3 a 6, especialmente 3 ó 4, átomos de carbono.

[0040] Alcoxi, como un grupo per se y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos es, en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, por ejemplo, metoxi, etoxi o propoxi, o de cadena ramificada, por ejemplo, isopropoxi, isobutoxi, o sec-butoxi. Uno o más átomos de oxígeno pueden estar presentes en el grupo. El número preferido de átomos de carbono en un grupo alcoxi es de 1 a 6, tal como de 1 a 4. De manera similar, el átomo de oxígeno en el grupo alquenoxi o alquinoxi puede estar en cualquier posición y el número preferido de átomos de carbono en cada grupo es de entre 2 y 6, tal como 2 a 4.

[0041] Arilo es en particular fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, perilenilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

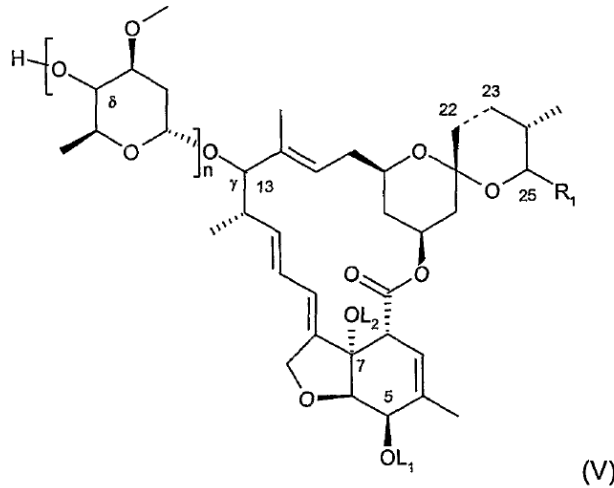
[0042] Heterociclilo se entiende como un anillo monocíclico de tres a de siete miembros, que puede estar saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en B, N, O y S, especialmente N y S; o un sistema de anillos bicíclico que tiene de 8 a 14 átomos de anillo, que pueden ser saturados o insaturados, y que pueden contener en un solo anillo o en ambos anillos, independientemente uno de otro, uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S; heterociclilo es, en particular, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, N-oxidopiridinio, pirimidilo, pirazinilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, oxadiazolilo, dioxaborolanilo, ftalimidoilo, benzotienilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, indolinilo, isoindolinilo, cumarinilo, indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pteridinilo o purinilo, que están unidos preferiblemente a través de un átomo de C; tienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidropiranilo, dioxaborolanilo o indolilo son preferibles; en particular dioxaborolanilo, piridilo o tiazolilo. Dichos radicales heterociclilo pueden estar preferiblemente no sustituidos o dependiendo de las posibilidades de sustitución en el sistema anular, sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, =O, -OH, =S, SH, nitro, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilo y bencilo.

[0043] La invención también proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) o fórmula (II) mediante una ruta de glicosilación y enolación.

Glicosilación

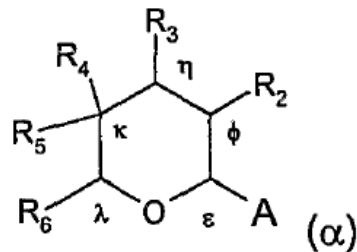
[0044]

(A) Ventajosamente, la aglicona de avermectina, monosacárido de avermectina, avermectina o sus epímeros en las posiciones 13, 4' o 4'', respectivamente, con el oxígeno protegido en la posición del carbono 5 y, opcionalmente, el oxígeno protegido en la posición del carbono 7 (fórmula (V) a continuación) se utiliza como material de partida.

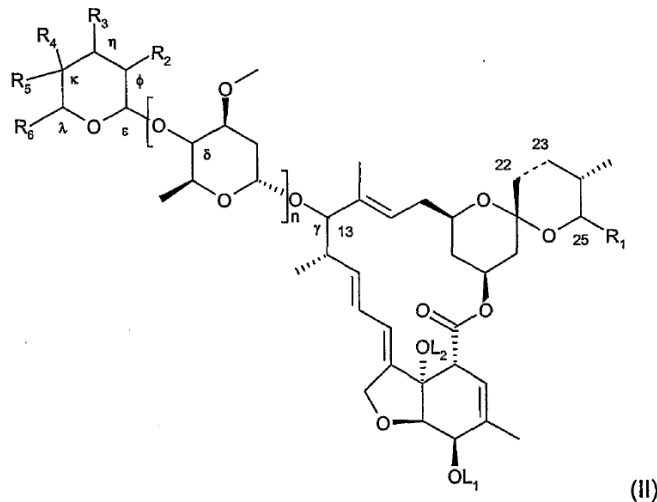


en la que R₁, n y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es como se definió para un compuesto de fórmula (I) del primer aspecto, L₁ y L₂ son grupos protectores adecuados para evitar la reacción en el átomo de oxígeno en la posición del carbono 5, o la posición del carbono 7, respectivamente.

El grupo hidroxilo libre en la posición 13, 4' o 4'' (n es 0, 1 ó 2, respectivamente) en la fórmula (V) se hace reaccionar con un agente activado y un tetrahidropirano activado de fórmula (α)



en la que R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, en la que A es un grupo saliente adecuado, para dar un compuesto de fórmula (II)



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definieron

anteriormente en el primer aspecto, L₁ es un grupo protector y L₂ es hidrógeno o un grupo protector; y o bien

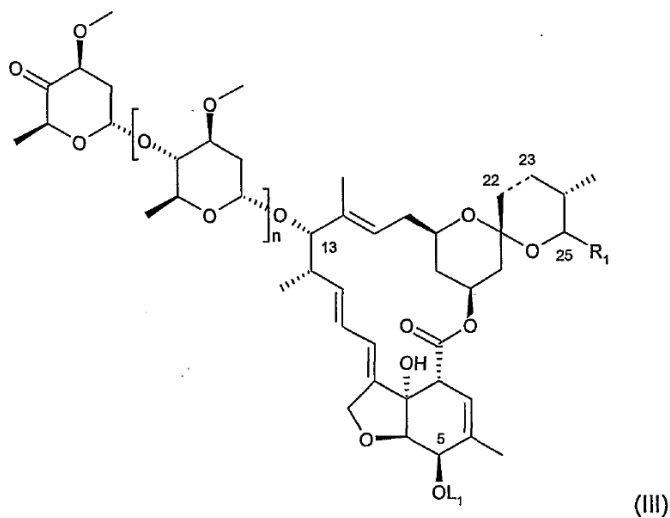
(B) los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, se pueden eliminar con un agente de desprotección, por ejemplo un reactivo ácido y/o fluoruro, para dar un compuesto de fórmula (I), o bien

(C) las reacciones se pueden llevar a cabo en uno o más de los grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ para modificar el grupo y a continuación los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, se pueden eliminar con un agente de desprotección, por ejemplo un reactivo ácido y/o fluoruro, para dar un compuesto de fórmula (I).

Enolación

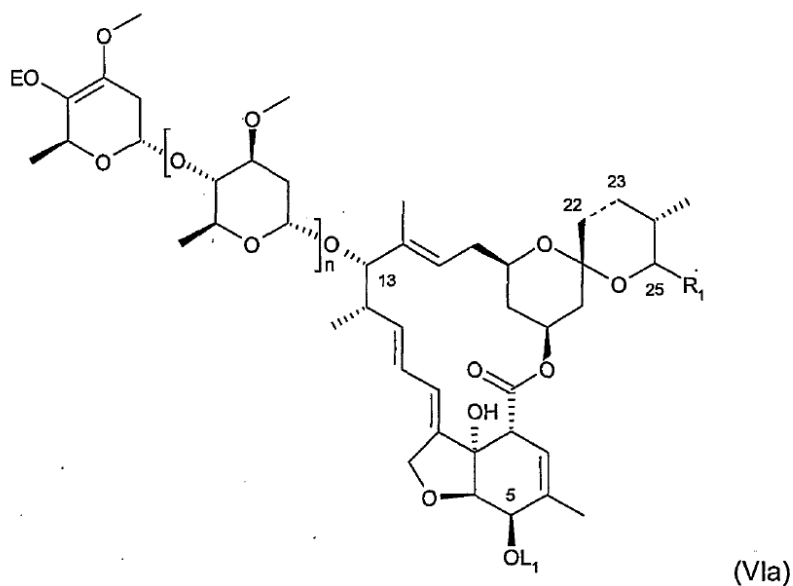
[0045]

(D) Preferiblemente, 4" o 4' oxo avermectina o monosacárido de avermectina, respectivamente, con el oxígeno protegido en la posición de carbono 5 (fórmula (III)) se utiliza como material de partida.



en la que R₁ y la enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y L₁ es un grupo protector. La preparación de dicho material de partida se describe en el documento EP-A-0343708, y brevemente implica la oxidación del grupo hidroxilo en 4" o 4' de avermectina o monosacárido de avermectina, respectivamente, en el que el oxígeno en la posición de carbono 5 está protegido.

El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con una base y un electrófilo E-X, preferiblemente un compuesto de trialquilsililo, para formar una mezcla de enolatos de fórmula (VIa) y (VIb).

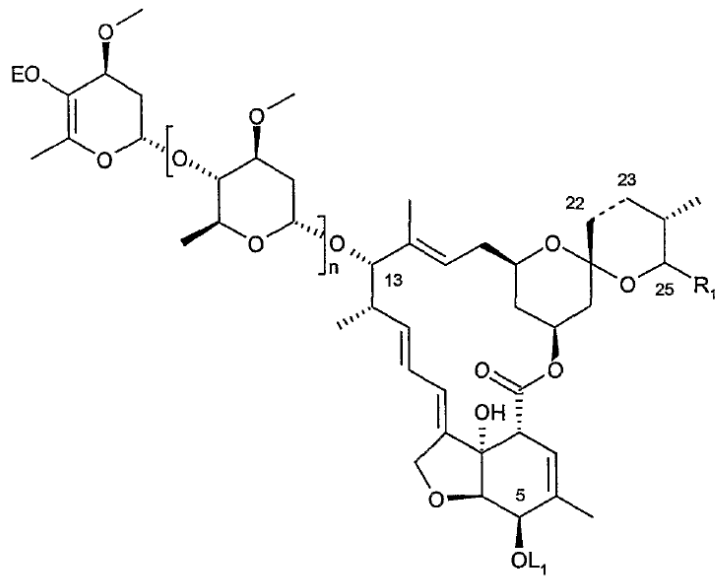


5

10

15

20



(VIb)

25

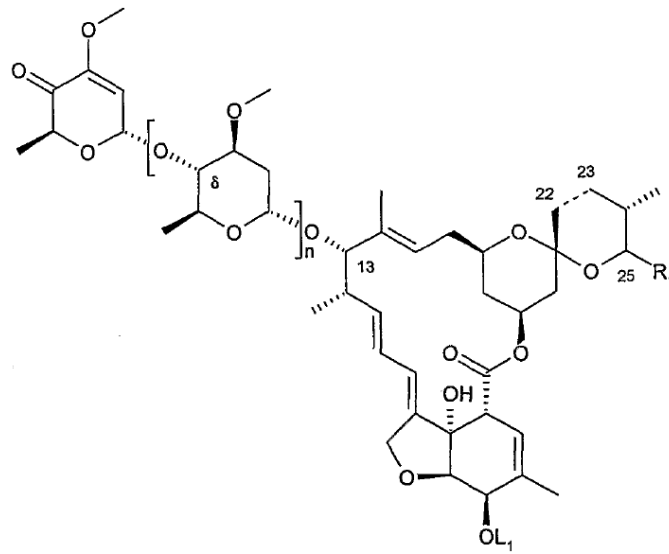
en la que R_1 y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, L_1 es un grupo protector, y E es un grupo sililo para cada fórmula anterior,

30

35

40

45



(IV)

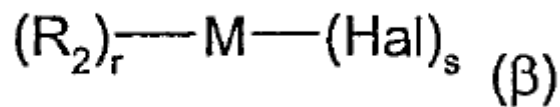
50

en la que R_1 y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y L_1 es un grupo protector

55

(F) el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un reactivo organometálico, por ejemplo, de fórmula (β)

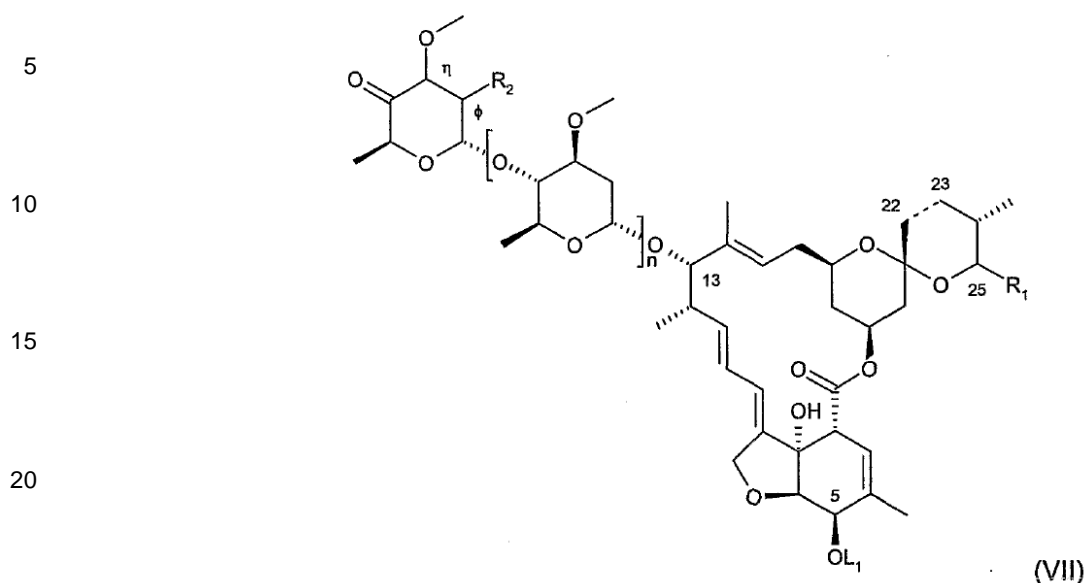
60



65

o aductos o solvatos de composición variable, en la que R_2 es como se definió para el compuesto de fórmula (I), en la que es grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, y M es un átomo metálico o un grupo de átomos de metal, preferiblemente un cuprato de litio, y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, r es 1 a 2 y s es 0 a 2 en función de la carga del metal (dicho reactivo es conocido o se puede preparar por procedimientos

conocidos) para producir un compuesto de fórmula (VII), y



25 en la que R_1 y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definieron anteriormente en el primer aspecto, n es 0 o 1, y L_1 es un grupo protector,
 (G) el compuesto (VII) se puede usar para más secuencias de reacción en el grupo ceto en la posición 4" o 4'; tales reacciones son conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo a partir de la reducción, la adición de compuestos organometálicos o la aminación reductora y a continuación la realización de otras transformaciones en el grupo hidroxilo o amino resultante, respectivamente, por ejemplo alquilación o acilación, y
 (H) el grupo protector L_1 se puede eliminar con un agente de desprotección, por ejemplo un reactivo ácido y/o fluoruro, para dar un compuesto de fórmula (I).

35 **[0046]** Se cree que el proceso del tercer aspecto puede en principio ser aplicado a otros 2-desoxi azúcares y a continuación acoplarse a una estructura de mectina u otros 2-desoxi azúcares se pueden acoplar a una estructura de mectina y se lleva a cabo la reacción del tercer aspecto.

40 **[0047]** La presente invención, por lo tanto, proporciona derivados donde el anillo de pirano terminal tiene la configuración D o L de ramnopiranososa, xilopiranososa, arabinopiranososa, alopiranososa, idopiranososa, gulopiranososa, altropiranososa, glucopiranososa, galactopiranososa, fucopiranososa, lixopiranososa, ribopiranososa, manopiranososa o talopiranososa; se prefieren ramnopiranososa, xilopiranososa, alopiranososa, idopiranososa, gulopiranososa, altropiranososa, lixopiranososa, ribopiranososa, manopiranososa o talopiranososa. Especialmente preferida es la configuración L.

45 **[0048]** Las condiciones para las reacciones descritas se llevan a cabo de una manera conocida per se, por ejemplo en ausencia o, habitualmente, en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o de una mezcla de los mismos, llevándose a cabo las reacciones, según se requiera, con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C , y, si es necesario, en un recipiente cerrado, bajo presión, bajo una atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras. Las condiciones de reacción especialmente ventajosas se pueden encontrar en la sección de Ejemplos.

[0049] El tiempo de reacción no es crítico; un tiempo de reacción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 24 horas, especialmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 horas, es preferible.

55 **[0050]** El producto se aísla por procedimientos habituales, por ejemplo por medio de filtración, cristalización, destilación o cromatografía, o cualquier combinación adecuada de tales procedimientos.

60 **[0051]** En general, es útil proteger el oxígeno en la posición de carbono 5 con un grupo protector L_1 para evitar la reacción en esa posición cuando se llevan a cabo las reacciones con avermectina y monosacárido de avermectina. Se da preferencia a radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-terc-butilsililo, difenil-terc-butilsililo, ésteres, tales como metoxiacetatos y fenoxiacetatos, y carbonatos, tales como alilcarbonatos. Se prefiere especialmente el dimetil-terc-butilsilil éter. En algunos casos, podría ser útil proteger el oxígeno en la posición de carbono 7 con un grupo protector L_2 para evitar la reacción en esa posición cuando se llevan a cabo las reacciones con avermectina y monosacárido de avermectina. Se da preferencia a radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo o trietilsililo. Se prefiere especialmente trimetilsilil éter.

65

[0052] Los materiales de partida mencionados que se utilizan para la preparación del compuesto de fórmula (I), los compuestos intermedios (por ejemplo, el compuesto de fórmula (II), o (V)), y, cuando sea aplicable, su isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero son conocidos o se pueden preparar por procedimientos conocidos per se.

5 [0053] Las etapas del procedimiento (A) a (H) descritas anteriormente se detallan adicionalmente a continuación:

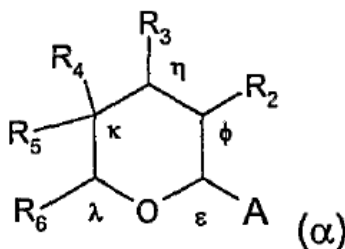
Etapa del proceso (A):

10 [0054] Ejemplos de disolventes y diluyentes incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, etilen glicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol dimetil éter, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano o dioxano; ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de etilo; amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinonas; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; o mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a los hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, especialmente diclorometano.

20 [0055] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -70°C a 50°C, preferiblemente de -40°C a 25°C.

[0056] El tetrahidropirano activado de fórmula (α) usado en la etapa (A)

25



30

35 es conocido o se puede preparar por procedimientos conocidos. El grupo saliente A puede ser, por ejemplo, un halogenuro, como fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro, o un grupo alquiltio, o un grupo ariltio. Un grupo saliente preferido es el grupo feniltio.

40 [0057] Los agentes de activación adecuados para halogenuros como grupos salientes son sales metálicas, tales como sales de plata, mercurio y cadmio. Las sales preferidas son Ag_2CO_3 y Ag_2O .

45 [0058] Los agentes de activación adecuados para grupos alquiltio o grupos ariltio como grupos salientes son reactivos oxidantes, tales como bromo, N-bromosuccinimida, yoduro, N-yodosuccinimida, preferiblemente en presencia de un ácido, tal como ácido trifluorosulfónico o un ácido de Lewis, tal como triflato de plata o triflato de cobre.

[0059] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 1 (etapa A), Ejemplo 3 (etapa A), Ejemplo 5 (etapa A).

50 Etapa del proceso (B)

[0060] Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los éteres, cíclicos, tales como tetrahidrofurano, o alcoholes, tales como metanol, son especialmente adecuados.

55

[0061] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 110°C, preferiblemente de 0°C a 50°C.

60 [0062] Una vez se han completado las reacciones deseadas, los reactivos utilizados para eliminar el grupo protector L_1 son ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, HF en piridina, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ácido p-toluenosulfónico, AlCl_3 , HgCl_2 ; fluoruro de amonio, tal como fluoruro de tetrabutilamonio; bases, tales como amoniaco, trietilamina o bases heterocíclicas; hidrogenólisis con un catalizador, tal como paladio sobre carbono; agentes reductores, tales como borohidruro de sodio o hidruro de tributilestaño con un catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, o también zinc con ácido acético. Se da preferencia a ácidos, tales como ácido metanosulfónico o HF en piridina; borohidruro de sodio con $\text{Pd}(0)$; bases, tales como amoniaco, trietilamina o piridina; especialmente ácidos, tales como HF en piridina o ácido metanosulfónico. En general, un reactivo ácido, tal como una mezcla de ácido

65

metanosulfónico en metanol o una HF en una mezcla de piridina/THF, es eficaz en la eliminación de grupo dimetil-terc-butilsilil éter del oxígeno en la posición de carbono 5. Las condiciones preferidas para la eliminación del grupo dimetil-terc-butilsilil éter del oxígeno en la posición de carbono 5 se describen en los Ejemplos 1 (etapa b), Ejemplo 2, Ejemplo 3 (Etapa C), Ejemplo 4 (Etapa B), Ejemplo 5 (Etapa B), Ejemplo 6 (Etapa B), Ejemplo 7 (Etapa B), Ejemplo 9, Ejemplo 11 (Etapa e), Ejemplo 12.

[0063] El grupo protector de alquilsililo L₂ en el carbono 7 se elimina por los mismos reactivos ácidos, mencionados anteriormente para eliminar el grupo dimetil-terc-butilsilil éter del oxígeno en el carbono 5.

Etapa del proceso (C):

[0064] El experto en la técnica puede seleccionar varias condiciones de reacción para transformaciones de grupos orgánicos a partir de la bibliografía o revisiones, por ejemplo Synthetic Organic Methodology: Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations. Larock, RC (1989), 1060 pp Editorial: (VCH, Weinheim, Fed Rep Ger); Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª Ed., Greene, Theodora W.; Wuts, Peter GM (1991), 473 pp Editorial: (John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, Nueva York). Los ejemplos son:

Escisión de un grupo alilcarbonato o alilcarbamato:

[0065] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, son especialmente adecuados.

[0066] Los agentes de escisión son agentes reductores, tales como borohidruro de sodio o hidruro de tributilestaño o ácido fórmico/trifenilfosfina con un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄.

[0067] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 110°C, preferiblemente de 0°C a 50°C.

[0068] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 3 (etapa B), Ejemplo 4 (etapa A), Ejemplo 8, Ejemplo 10.

Alquilación de un grupo OH:

[0069] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los éteres cíclicos, tales como teratrahidrofurano o hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y diclorometano son especialmente adecuados.

[0070] Las bases adecuadas son especialmente trialkilaminas, tales como trietilamina o etildiisopropilamina.

[0071] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 110°C, preferiblemente a de 0°C a 50°C.

[0072] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 5 (etapa A), Ejemplo 6 (etapa A).

Oxidación de un grupo OH a una cetona:

[0073] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y diclorometano son especialmente adecuados.

[0074] Los reactivos de oxidación adecuados son especialmente DMSO en presencia de cloruros de ácido, tales como oxalilcloruro o anhídridos de ácidos, tales como anhídrido de ácido acético.

[0075] Las bases adecuadas para detener la reacción son especialmente trialkilaminas, tales como trietilamina o etildiisopropilamina.

[0076] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -70°C a 0°C, preferiblemente de -50°C a -10°C.

Reducción de un grupo ceto a un alcohol:

[0077] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los alcoholes, tales como metanol y etanol, son especialmente adecuados.

[0078] Los reactivos de reducción adecuados son especialmente hidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio.

[0079] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -50°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 50°C.

5 [0080] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 11 (etapa C).

Alquilación de un grupo ceto:

10 [0081] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano o dioxano son especialmente adecuados.

15 [0082] Los reactivos de alquilación adecuados son reactivos organometálicos, especialmente los reactivos de Grignard, tales como cloruro de metilmagnesio.

[0083] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -50°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 50°C.

Aminación reductora de un grupo ceto:

20 [0084] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los ésteres, tales como acetato de etilo y disolventes aromáticos, tales como tolueno, son especialmente adecuados.

25 [0085] Los reactivos adecuados para la formación de imina son alquilsililaminas, tales como bis(trimetilsilil)amina o heptametildisalzano en presencia de un ácido de Lewis, tal como bromuro de zinc o cloruro de zinc.

30 [0086] Los reactivos de reducción adecuados son especialmente hidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio o ciano borohidruro de sodio.

[0087] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -50°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 50°C.

35 [0088] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 12.

Acilación de un grupo amino:

40 [0089] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los ésteres, tales como acetato de etilo y disolventes aromáticos, tales como tolueno, son especialmente adecuados. Los preferidos son sistemas bifásicos que consisten en los disolventes mencionados anteriormente y bicarbonato sódico acuoso.

[0090] Los agentes acilantes adecuados son cloruros de acilo.

45 [0091] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 13.

[0092] Una vez se han completado las reacciones deseadas, los grupos protectores L₁ y L₂, si son aplicables, se pueden eliminar en las condiciones descritas en el etapa de proceso (B).

50 Etapa del proceso (D):

[0093] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno, son especialmente adecuados.

55 [0094] Las bases adecuadas son especialmente trialkilaminas, tales como trietilamina o etilidiisopropilamina.

60 [0095] Los electrófilos E-X adecuados son halogenuros de trialkilsililo, tales como cloruro de trimetilsililo, cloruro de trietilsililo, cloruro de triisopropilo, cloruro de dimetil-terc-butilsililo, cloruro de difenil-terc-butilsililo, o trifluorometanosulfonatos de trialkilsililo, tales como trifluorometanosulfonatos de trimetilsililo, trifluorometanosulfonatos de trietilsililo, trifluorometanosulfonatos de triisopropilo, trifluorometanosulfonatos de dimetil-terc-butilsililo, trifluorometanosulfonatos de difenil-terc-butilsililo.

[0096] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 110°C, preferiblemente a de 50°C a 110°C.

65 [0097] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 11 (etapa A).

Etapa del proceso (E):

5 [0098] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y diclorometano o ésteres, tal como lactato de etilo, y agua, son especialmente adecuados.

10 [0099] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -70°C a 50°C, preferiblemente a de -10°C a 25°C.

[0100] Preferiblemente, una mezcla de regioisómeros (compuestos de fórmulas (VIa) y (VIb)) se utilizan para la fuente de enolato para la etapa de oxidación a la enona conjugada cíclica de fórmula (IV); si se desea el compuesto de fórmula (VIa) se puede separar de la mezcla de regioisómeros y se utiliza para la etapa de oxidación.

15 [0101] Los ejemplos de oxidante adecuado para oxidar el enolato a una enona son peróxido de hidrógeno, ácido arilperoxoico, hidroperóxido de alquilo, dimetildioxirano, peroximonosulfato sulfato de potasio, peryodato de sodio, bialquilperóxido, ácido 2-yodilbenzoico, hidroperóxido de α -cumeno, análogos de oxaziridina; preferido es el ácido 3-cloroperbenzoico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en el sistema bifásico.

20 [0102] Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 11 (etapa B).

Etapa del proceso (F):

25 [0103] Ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que los mencionados en la etapa del proceso (A). En particular, los éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, metil terc-butil éter o tetrahidrofurano son especialmente adecuados.

30 [0104] Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30°C a 50°C, preferiblemente a de -10°C a 25°C.

[0105] El reactivo organometálico de fórmula (β) usado en la etapa (F)



es conocido o se puede preparar por procedimientos conocidos. Un ejemplo adecuado es un cuprato de alquilo. Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo 11 (etapa C).

Etapa del proceso (G):

45 [0106] Las condiciones para las transformaciones de grupos orgánicos descritos en el etapa de proceso (C) también son aplicables.

Etapa del proceso (H):

50 [0107] Una vez se han completado las reacciones deseadas, los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, se pueden eliminar en las condiciones descritas en la etapa del proceso (B).

[0108] El compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros. Por lo tanto, una preparación puede dar lugar a una mezcla de isómeros, por ejemplo, una mezcla diastereomérica; la invención se refiere tanto a un isómero puro como a una mezcla diastereomérica y se ha de interpretar en consecuencia, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

55 [0109] Una mezcla de diastereoisómeros se puede separar en los isómeros puros mediante procedimientos conocidos, por ejemplo por recristalización en un disolvente, por cromatografía, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, o mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona, siendo complejado solo un isómero.

60 [0110] Aparte de la separación de mezclas de isómeros correspondientes, los diastereoisómeros puros pueden obtenerse según la invención también mediante procedimientos generalmente conocidos de síntesis estereoselectiva, por ejemplo llevando a cabo el proceso según la invención usando materiales de partida que tienen una estereoquímica correspondientemente adecuada.

65

[0111] En cada caso puede ser ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, donde los componentes individuales tienen diferente actividad biológica.

5 [0112] El compuesto de fórmulas (I) a (VII) también se puede obtener en forma de sus hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo disolventes que pueden haber sido utilizados para la cristalización de compuestos en forma sólida.

10 [0113] La invención se refiere a todas aquellas realizaciones del proceso según las cuales se utiliza un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso como material de partida para los los etapas restantes para preparar un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como material de partida para la preparación de otro compuesto de fórmula (I). Tales procedimientos de manipulación son conocidos por los expertos en la técnica, tales como alquilación, acilación, metátesis, la adición de compuestos organometálicos, reducción y oxidación.

15 [0114] En los procesos de la presente invención es preferible utilizar aquellos materiales de partida e intermedios, que resultan en un compuesto de fórmula (I).

[0115] La invención se refiere especialmente a los procesos de preparación descritos en los Ejemplos 1 a 13.

20 [0116] También dentro del alcance de la presente invención está un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo protector L₁ en el átomo de oxígeno en la posición de carbono 5 en lugar de ser un grupo hidroxilo o un compuesto de fórmula (I) que tienen un grupo protector L₁ en el átomo de oxígeno en la posición de carbono 5 en lugar de ser un grupo hidroxilo y que tiene un grupo protector L₂ en el átomo de oxígeno en la posición de carbono 7 en lugar de ser un grupo hidroxilo. En el caso de que el grupo protector esté presente, es preferiblemente hidrolizable en condiciones
25 suaves. Se da preferencia a radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-terc-butilsililo, difenil-terc-butilsililo, ésteres, tales como metoxiacetatos y fenoxiacetatos, y carbonatos, tales como alicarbonatos. Se prefiere especialmente el dimetil-terc-butilsilil éter.

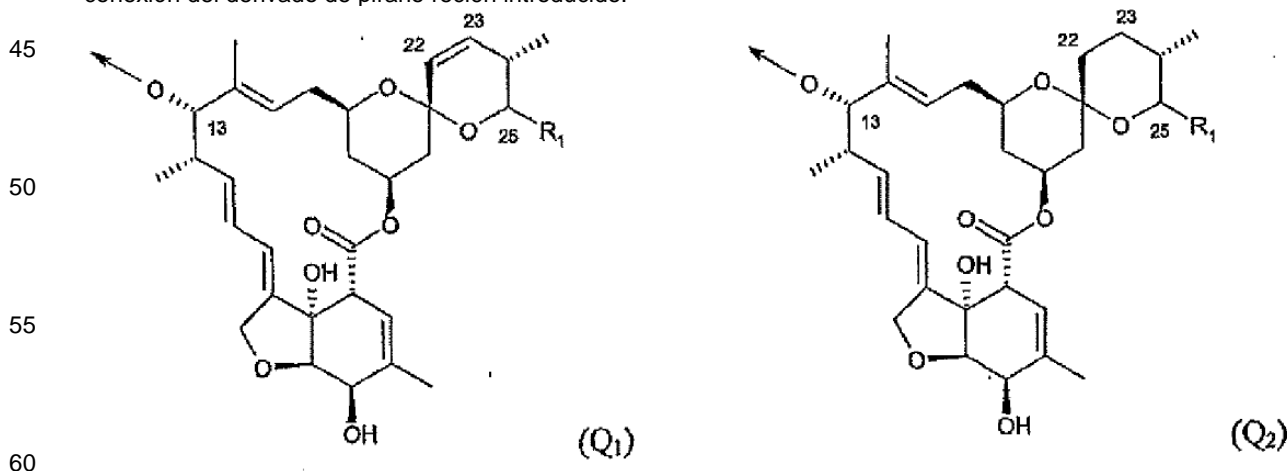
30 [0117] Los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) y (VII) pueden ser productos intermedios para la síntesis de compuestos de fórmula (I). El uso, por lo tanto, de compuestos de fórmula (I) y (VII) para la síntesis de compuestos de fórmula (I) es también un objeto de esta invención. Las preferencias para los grupos sustituyentes, según sea apropiado, son las mismas, tal como se definen para el compuesto de la fórmula (I) en los grupos (2) a (45).

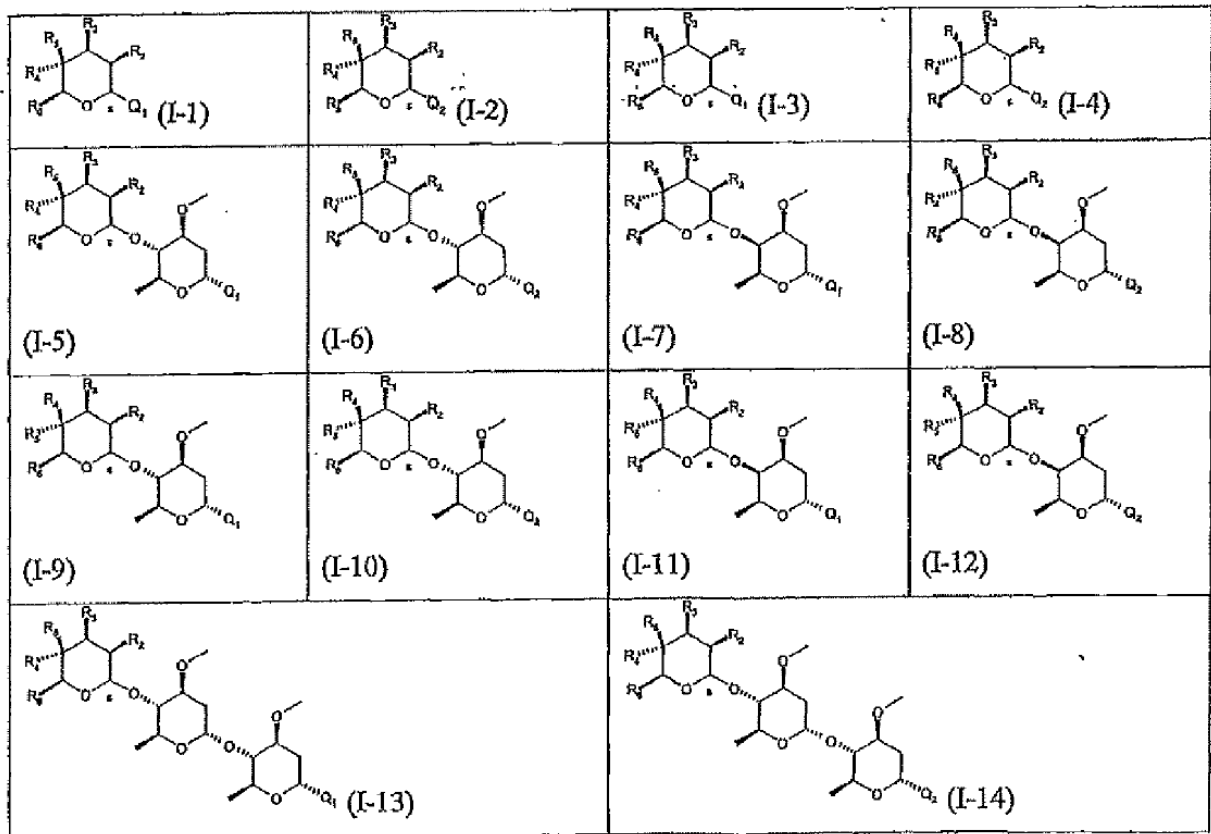
35 [0118] En el contexto de la invención, se hace una referencia a los compuestos de fórmulas (I-1) a (I-120) de la Tabla X y las Tablas 1 a 720 a continuación; y en cada caso, en su caso, a su isómero E/Z o una mezcla de los mismos.

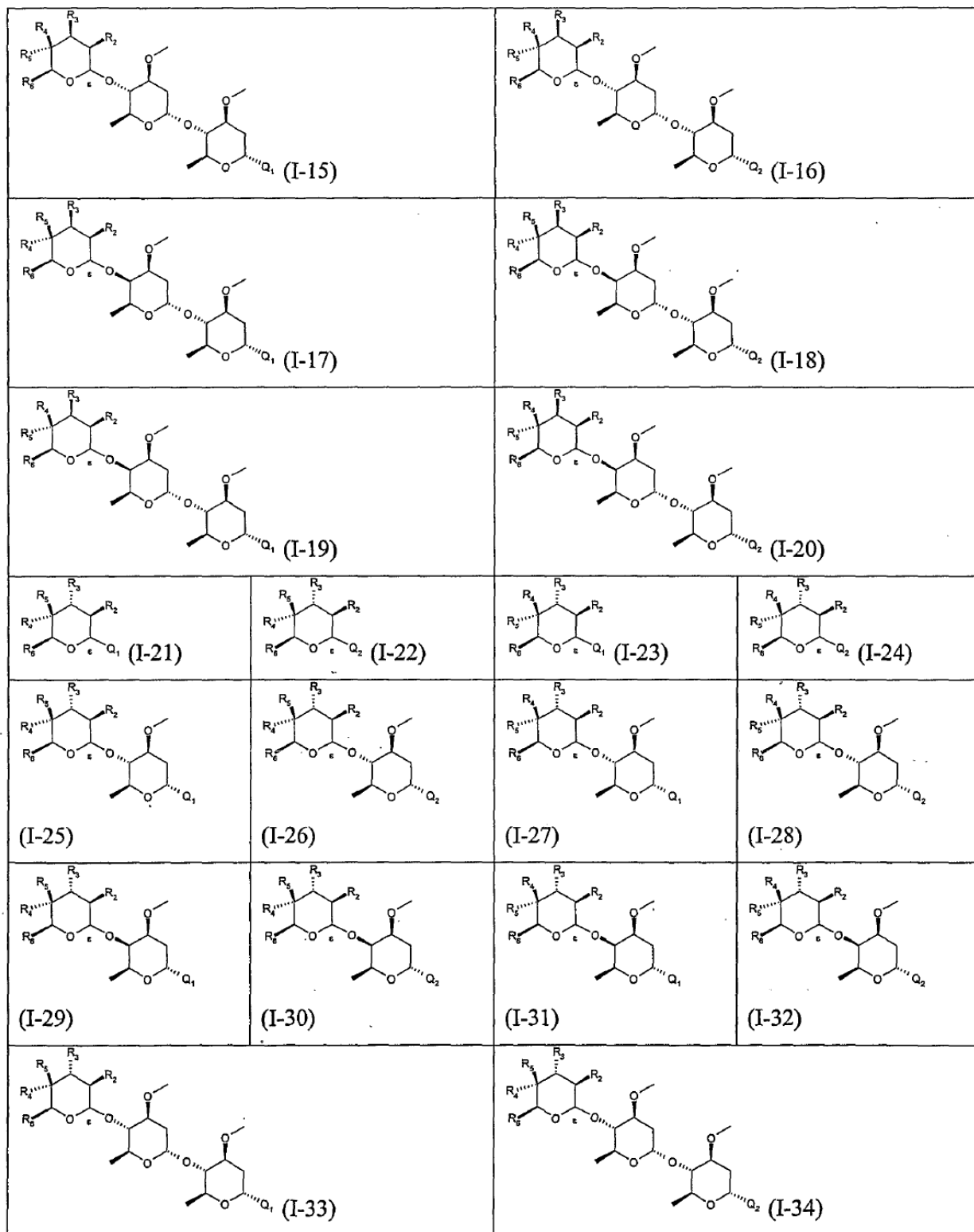
40 [0119] Los compuestos indicados con * no están dentro del alcance de la invención.

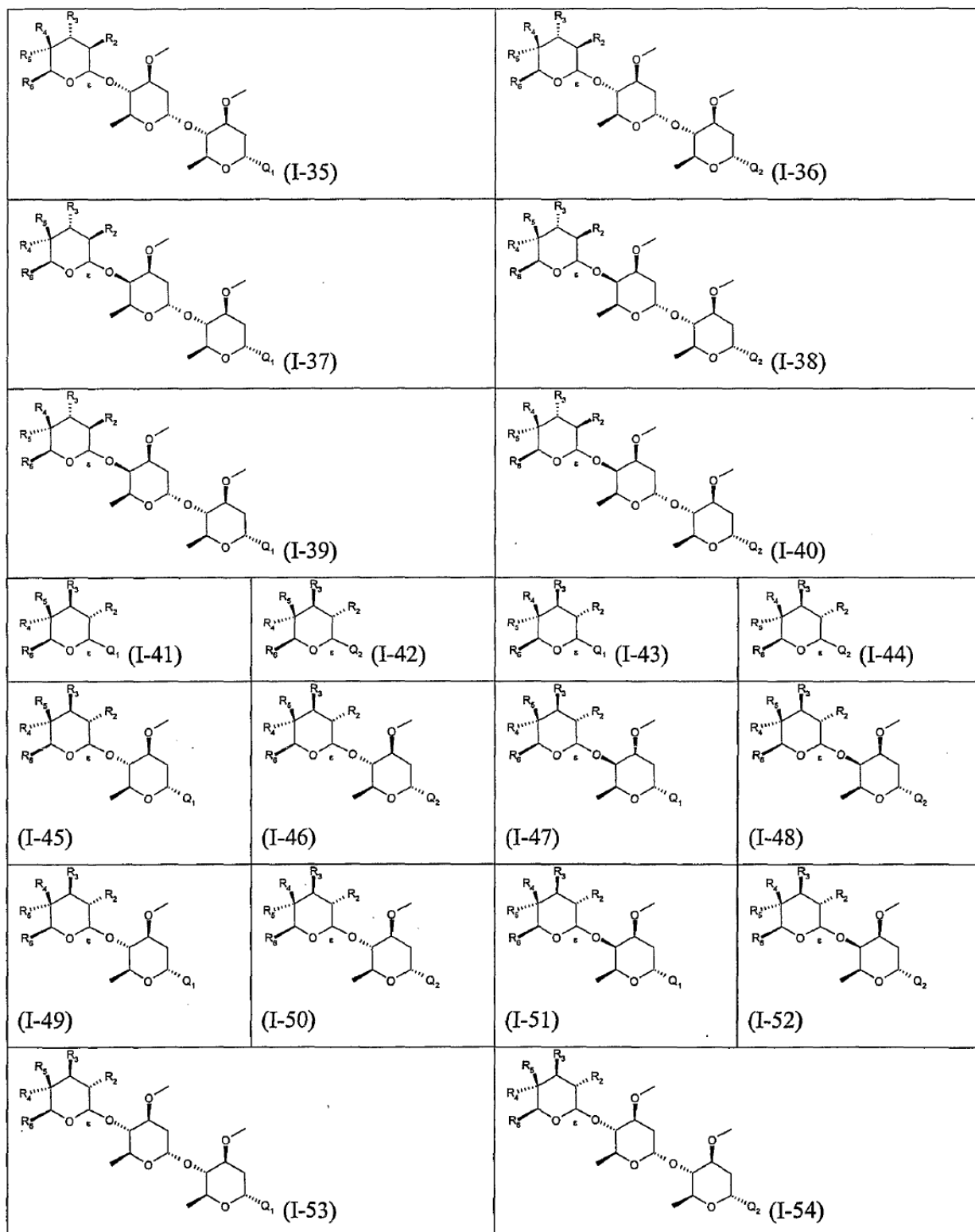
Tabla X: Un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I-1) a (I-120)

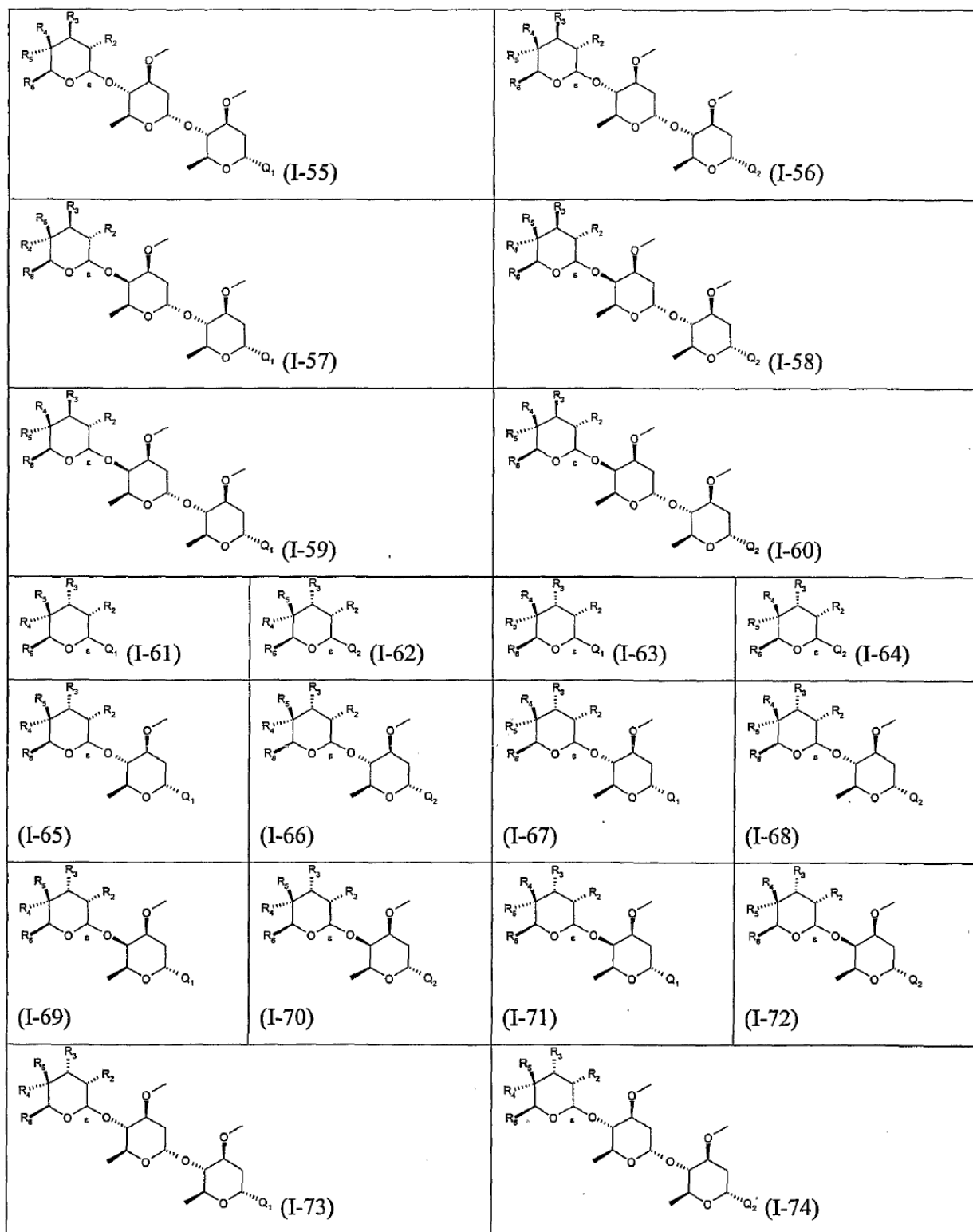
en las que Q1 y Q2 representan las estructuras de macrólido siguientes, en las que la flecha representa el punto de conexión del derivado de pirano recién introducido:

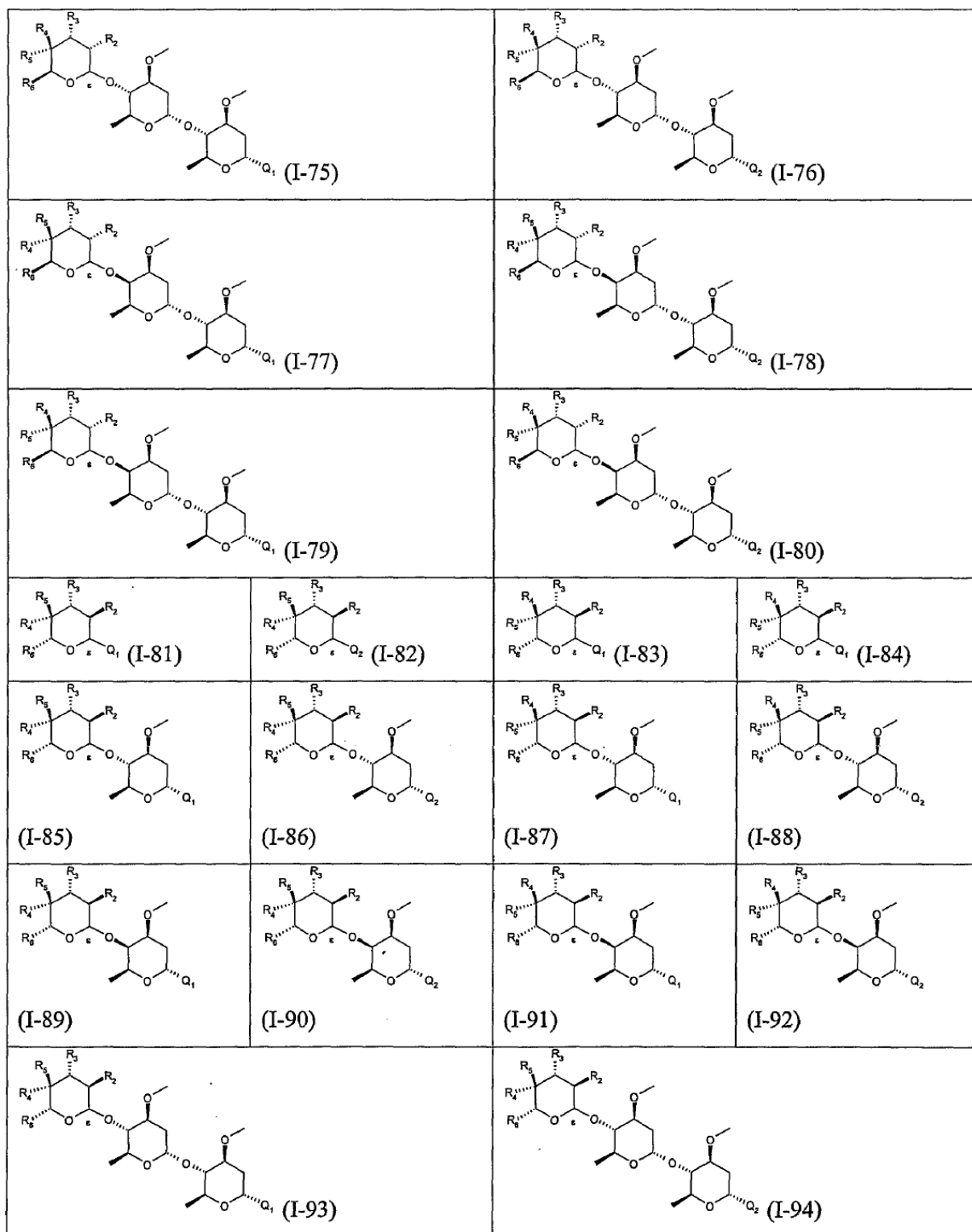


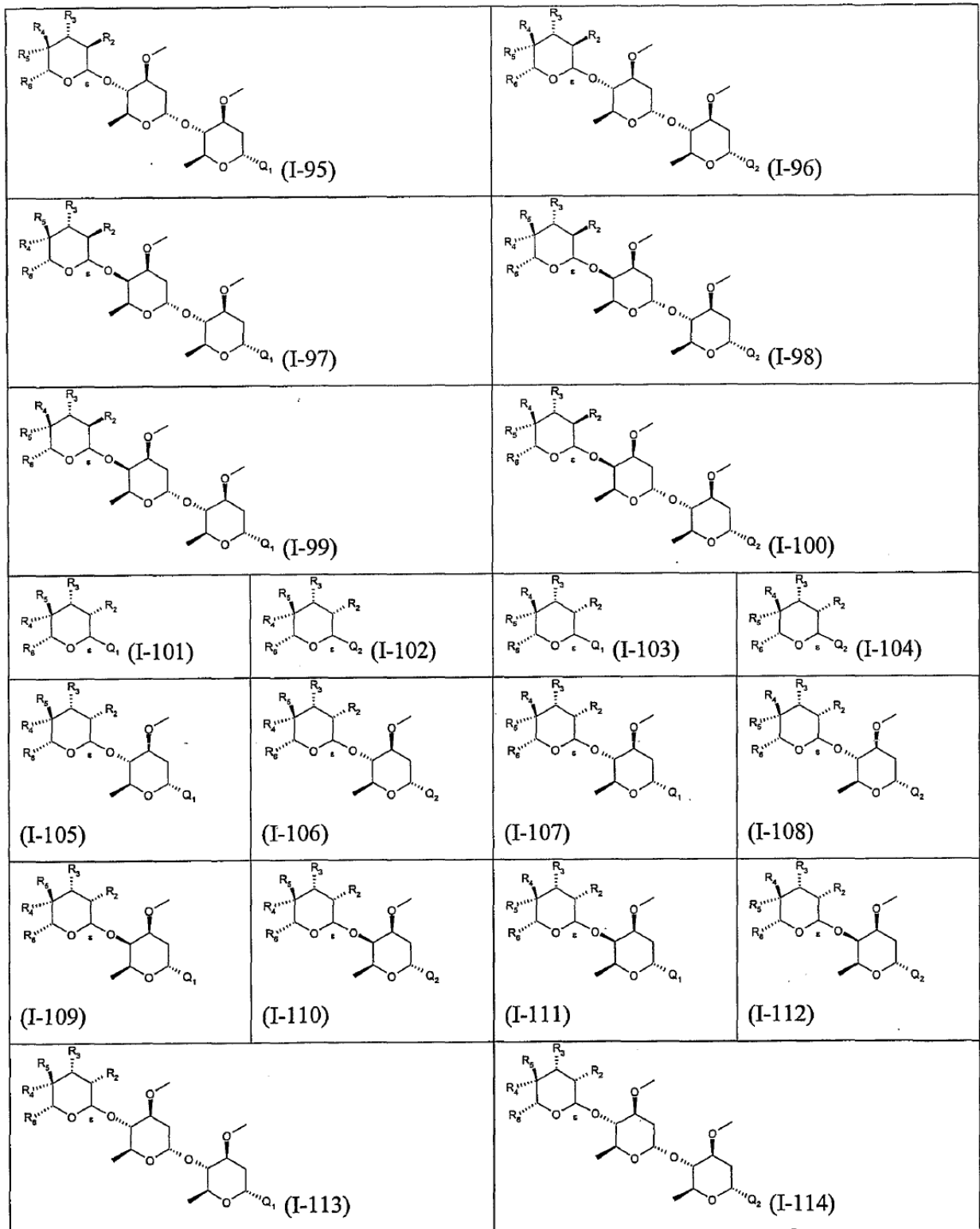


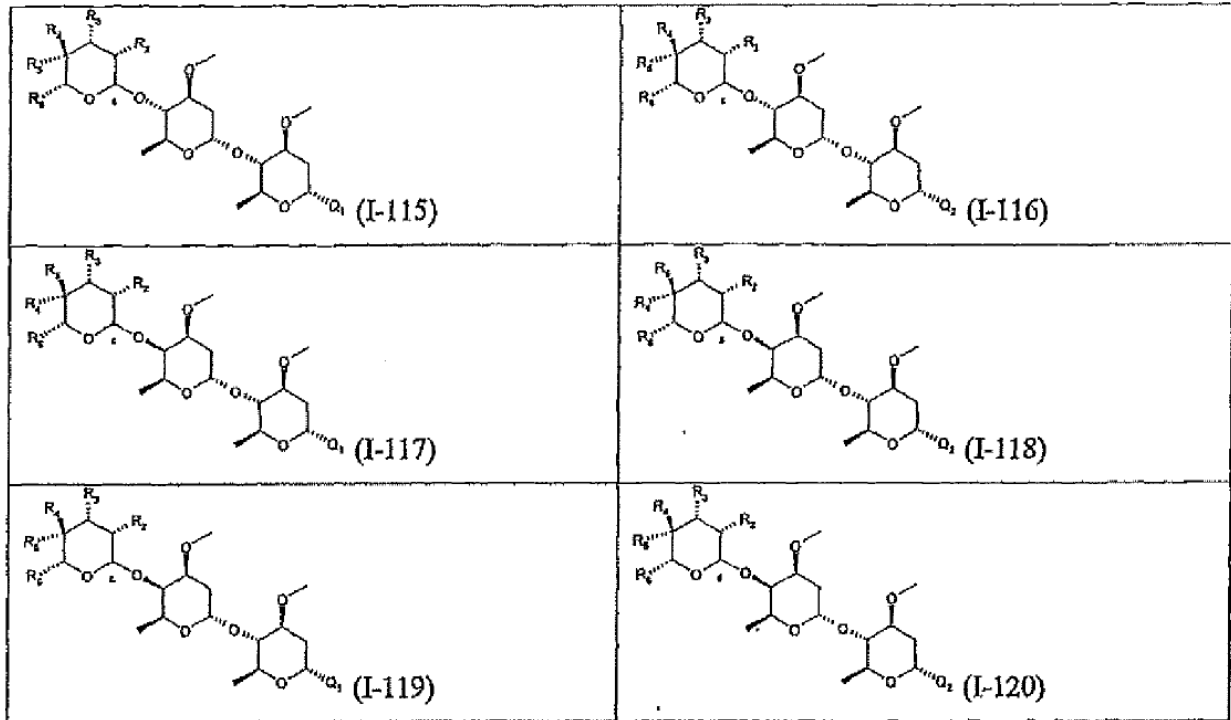












donde, para cada fórmula

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
*	1	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	2	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	3	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	4	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	5	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	6	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	7	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	8	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	9	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
*	10	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	11	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	12	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	13	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	14	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	15	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	16	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	17	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	18	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	19	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	20	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	21	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
	22	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
	23	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
*	24	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
	25	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
	26	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 27	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
* 28	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ SCH ₃	H	CH ₃
* 29	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
30	OCH ₃	OCH ₃	O-NHCH ₃	H	CH ₃
31	OCH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
32	OCH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
* 33	OCH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ NH ₂	H	CH ₃
* 34	OCH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃
35	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	H	CH ₃
36	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	CH ₃	CH ₃
* 37	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	CN	CH ₃
38	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃
39	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃
* 40	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CN	CH ₃
41	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
42	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 43	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
44	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
45	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
* 46	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CN	CH ₃
47	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
48	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 49	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
50	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	H	CH ₃
51	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	CH ₃	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
*	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	CN	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	H	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CN	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CN	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
*	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	CH ₃
	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	CH ₃	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
77	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
78	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
79	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	CH ₃
80	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	CH ₃	CH ₃
81	OC(O)OCH ₂ -CH ₂ =CH ₂	OC(O)OCH ₂ -CH ₂ =CH ₂	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
82	OC(O)OCH ₂ -CH ₂ =CH ₂	OC(O)OCH ₂ -CH ₂ =CH ₂	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
83	OH	OH	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
84	OH	OH	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
85	CH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃
86	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
87	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
88	CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃
89	CH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃
90	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
91	CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
92	CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
93	CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₃	H	CH ₃
94	CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
95	CH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃
96	CH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
97	CH ₃	OCH ₃	OC(S)(N-imidazole)	H	CH ₃
98	CH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₃	H	CH ₃
99	CH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	CH ₃
100	CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃
101	CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 102	CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
103	CH ₃	OCH ₃	ONH ₂	H	CH ₃
104	CH ₃	OCH ₃	O-N=CH ₂	H	CH ₃
* 105	CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
* 106	CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ SCH ₃	H	CH ₃
* 107	CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
108	CH ₃	OCH ₃	O-NHCH ₃	H	CH ₃
109	CH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
110	CH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
* 111	CH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ NH ₂	H	CH ₃
* 112	CH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃
113	CH ₃	OCH ₃	NH ₂	H	CH ₃
114	CH ₃	OCH ₃	NH ₂	CH ₃	CH ₃
* 115	CH ₃	OCH ₃	NH ₂	CN	CH ₃
116	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃
117	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃
* 118	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CN	CH ₃
119	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
120	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 121	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
122	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
123	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
* 124	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CN	CH ₃
125	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
126	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
*	127	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
	128	CH ₃	OCH ₃	NHOH	H	CH ₃
	129	CH ₃	OCH ₃	NHOH	CH ₃	CH ₃
*	130	CH ₃	OCH ₃	NHOH	CN	CH ₃
	131	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	H	CH ₃
	132	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CH ₃	CH ₃
*	133	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CN	CH ₃
	134	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H	CH ₃
	135	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	136	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CN	CH ₃
	137	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
	138	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	139	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
	140	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
	141	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃
*	142	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CN	CH ₃
	143	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	H	CH ₃
	144	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	CH ₃	CH ₃
	145	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
	146	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	CH ₃	CH ₃
	147	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
	148	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
	149	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
	150	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
*	151	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 152	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃
153	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	CH ₃
154	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	CH ₃	CH ₃
155	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
156	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 157	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	CH ₃
* 158	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	CH ₃	CH ₃
* 159	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃
* 160	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
* 161	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
* 162	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃
* 163	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃
* 164	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
* 165	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
* 166	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
* 167	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₃	H	CH ₃
* 168	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
* 169	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃
* 170	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
* 171	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(S)(N-imidazole)	H	CH ₃
* 172	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₃	H	CH ₃
* 173	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	CH ₃
174	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₃	H	CH ₃
175	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
* 176	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
177	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	ONH ₂	H	CH ₃
178	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N=CH ₂	H	CH ₃
* 179	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
* 180	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ SCH ₃	H	CH ₃
* 181	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
182	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-NHCH ₃	H	CH ₃
183	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
184	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
* 185	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ NH ₂	H	CH ₃
* 186	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ CH ₃	H	CH ₃
187	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NH ₂	H	CH ₃
188	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NH ₂	CH ₃	CH ₃
* 189	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NH ₂	CN	CH ₃
190	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃
191	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃
192	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CN	CH ₃
193	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
194	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 195	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
196	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃
197	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
* 198	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CN	CH ₃
199	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
200	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
* 201	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
202	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHOH	H	CH ₃
203	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHOH	CH ₃	CH ₃
204	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHOH	CN	CH ₃
205	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	H	CH ₃
206	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CH ₃	CH ₃
207	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CN	CH ₃
208	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H	CH ₃
209	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
210	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CN	CH ₃
211	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
212	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
213	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CN	CH ₃
214	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
215	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃
216	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CN	CH ₃
217	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	H	CH ₃
218	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	CH ₃	CH ₃
219	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃
220	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	CH ₃	CH ₃
221	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃
222	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃
223	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
224	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
225	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
226	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₃

*

*

*

*

*

*

*

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
227	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	CH ₃
228	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	CH ₃	CH ₃
229	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃
230	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃
231	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	CH ₃
232	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	CH ₃	CH ₃
233	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H
234	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H	H
235	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H
236	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
237	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
238	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H
239	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	H
240	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OH	H	H
241	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	H
242	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OH	CH ₃	H
243	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
244	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
245	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	H
246	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H
247	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₃	H	H
248	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃	H	H
249	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	H
250	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₂ CH ₃	H	H
251	OCH ₃	OCH ₃	OC(S)(N-imidazole)	H	H

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
*	252	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₃	H	H
*	253	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	H
	254	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₃	H	H
	255	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₃	H	H
*	256	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
	257	OCH ₃	OCH ₃	ONH ₂	H	H
	258	OCH ₃	OCH ₃	O-N=CH ₂	H	H
*	259	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	H
*	260	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ SCH ₃	H	H
*	261	OCH ₃	OCH ₃	O-N=C(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
	262	OCH ₃	OCH ₃	O-NHCH ₃	H	H
	263	OCH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)H	H	H
	264	OCH ₃	OCH ₃	O-N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	H
*	265	OCH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ NH ₂	H	H
*	266	OCH ₃	OCH ₃	O-NHSO ₂ CH ₃	H	H
	267	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	H	H
	268	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	CH ₃	H
*	269	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	CN	H
	270	OCH ₃	OCH ₃	NHCN ₃	H	H
	271	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CH ₃	H
*	272	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	CN	H
	273	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	H	H
	274	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	H
*	275	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CN	H
	276	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
277	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H
278	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CN	H
279	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H
280	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
281	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CN	H
282	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	H	H
283	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	CH ₃	H
284	OCH ₃	OCH ₃	NHOH	CN	H
285	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	H	H
286	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CH ₃	H
287	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	CN	H
288	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H	H
289	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃	H
290	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CN	H
291	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	H	H
292	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
293	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ CH ₃	CN	H
294	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	H	H
295	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H
296	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	CN	H
297	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	H	H
298	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)OH	CH ₃	H
299	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	H	H
300	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	CH ₃	H
301	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	H

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
302	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	CH ₃	H
303	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	H	H
304	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
* 305	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	H
* 306	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H
307	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	H
308	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	CH ₃	H
309	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	H	H
310	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H
* 311	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	H	H
* 312	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂	CH ₃	H
* 313	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OH
* 314	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ OH
* 315	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(C ₆ H ₅) ₃
* 316	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ OC(C ₆ H ₅) ₃
* 317	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃
* 318	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃
* 319	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ OCH ₃
* 320	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ CH ₃
* 321	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ C(O)CH ₃
* 322	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
* 323	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)CH ₃
* 324	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)CH ₂ CH ₃
* 325	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(S)(N-imidazole)
* 326	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)OCH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 327	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂
* 328	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)NHCH ₃
* 329	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OC(O)NHCH ₂ CH ₃
* 330	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ ONH ₂
* 331	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ ON=CH ₂
* 332	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-N=C(CH ₃)CH ₂ OCH ₃
* 333	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-N=C(CH ₃)CH ₂ SCH ₃
* 334	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ ON=C(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂
* 335	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-NHCH ₃
* 336	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-N(CH ₃)C(O)H
* 337	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-N(CH ₃)C(O)CH ₃
* 338	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-NHSO ₂ NH ₂
* 339	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ O-NHSO ₂ CH ₃
* 340	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NH ₂
* 341	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHCH ₃
* 342	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
* 343	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
* 344	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃
* 345	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHOH
* 346	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHC(O)H
* 347	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHC(O)CH ₃
* 348	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHC(O)CH ₂ CH ₃
* 349	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ NHC(O)CH ₂ OCH ₃
* 350	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)OH
* 351	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)H

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
*	352	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)CH ₃
*	353	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)CH ₂ CH ₃
*	354	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃
*	355	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)OCH ₃
*	356	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃
*	357	OCH ₃	OCH ₃	H	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₃
*	358	OCH ₃	OCH ₃	H	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂
*	359	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH ₂ =CH ₂
*	360	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=O
*	361	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OH
*	362	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OCH ₃
*	363	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OCH ₂ CH ₃
*	364	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OC(O)CH ₃
*	365	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OC(O)CH ₂ OCH ₃
*	366	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-OSO ₂ NH ₂
*	367	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NHC(O)CH ₃
*	368	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NHC(O)C ₆ H ₅
*	369	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NHC(O)OCH ₃
*	370	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NHC(O)OC ₆ H ₅
*	371	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NHC(O)NH ₂
*	372	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=N-NH ₂ SO ₂ CH ₃
*	373	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=CH ₂
*	374	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=CHCH ₃
*	375	OCH ₃	OCH ₃	H	CH=CCl ₂
	376	OCH ₃	=O		CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 377	OCH ₃	OCH ₃	=N-OH		CH ₃
378	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₃		CH ₃
379	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ CH ₃		CH ₃
* 380	OCH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₃		CH ₃
* 381	OCH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₂ OCH ₃		CH ₃
* 382	OCH ₃	OCH ₃	=N-OSO ₂ NH ₂		CH ₃
* 383	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)CH ₃		CH ₃
384	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)C ₆ H ₅		CH ₃
* 385	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OCH ₃		CH ₃
* 386	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OC ₆ H ₅		CH ₃
* 387	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)NH ₂		CH ₃
* 388	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHSO ₂ CH ₃		CH ₃
389	OCH ₃	OCH ₃	=CH ₂		CH ₃
390	OCH ₃	OCH ₃	=CHCH ₃		CH ₃
391	OCH ₃	OCH ₃	=CCl ₂		CH ₃
392	CH ₃	OCH ₃	=O		CH ₃
393	CH ₃	OCH ₃	=N-OH		CH ₃
394	CH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₃		CH ₃
395	CH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ CH ₃		CH ₃
396	CH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₃		CH ₃
* 397	CH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₂ OCH ₃		CH ₃
* 398	CH ₃	OCH ₃	=N-OSO ₂ NH ₂		CH ₃
* 399	CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)CH ₃		CH ₃
* 400	CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)C ₆ H ₅		CH ₃
* 401	CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OCH ₃		CH ₃

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 402	CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OC ₆ H ₅		CH ₃
* 403	CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)NH ₂		CH ₃
* 404	CH ₃	OCH ₃	=N-NNSO ₂ CN ₃		CH ₃
405	CH ₃	OCH ₃	=CH ₂		CH ₃
406	CH ₃	OCH ₃	=CHCH ₃		CH ₃
407	CH ₃	OCH ₃	=CCl ₂		CH ₃
408	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=O		CH ₃
* 409	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OH		CH ₃
410	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₃		CH ₃
411	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ CH ₃		CH ₃
* 412	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₃		CH ₃
* 413	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₂ OCH ₃		CH ₃
* 414	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-OSO ₂ NH ₂		CH ₃
* 415	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)CH ₃		CH ₃
* 416	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)C ₆ H ₅		CH ₃
* 417	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OCH ₃		CH ₃
* 418	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OC ₆ H ₅		CH ₃
* 419	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)NH ₂		CH ₃
* 420	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=N-NHSO ₂ CH ₃		CH ₃
* 421	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=CH ₂		CH ₃
422	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=CHCH ₃		CH ₃
423	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	=CCl ₂		CH ₃
424	OCH ₃	OCH ₃	=O		H
* 425	OCH ₃	OCH ₃	=N-OH		H
426	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₃		H

(continuación)

Línea	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
* 427	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ CH ₃		H
* 428	OCH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₃		H
* 429	OCH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₂ OCH ₃		H
* 430	OCH ₃	OCH ₃	=N-OSO ₂ NH ₂		H
* 431	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)CH ₃		H
* 432	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)C ₆ H ₅		H
* 433	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OCH ₃		H
* 434	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)OC ₆ H ₅		H
* 435	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHC(O)NH ₂		H
* 436	OCH ₃	OCH ₃	=N-NHSO ₂ CH ₃		H
437	OCH ₃	OCH ₃	=CH ₂		H
438	OCH ₃	OCH ₃	=CHCH ₃		H
439	OCH ₃	OCH ₃	=CCl ₂		H

	439 de la Tabla X.
Tabla 715	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es sec-butilo o isopropilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (R), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.
Tabla 716	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es sec-butilo o isopropilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (S), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.
Tabla 717	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es ciclohexilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (R), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.
Tabla 718	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es ciclohexilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (S), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.
Tabla 719	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es 1-metil butilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (R), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.
Tabla 720	Un compuesto de la fórmula (I-120), en la que R ₁ es 1-metil butilo, la configuración del átomo de carbono en la posición ε es (S), y los sustituyentes R ₂ , R ₃ , R ₄ , R ₅ y R ₆ corresponden a una línea de 1 a 439 de la Tabla X.

[0120] En el área del control de plagas, especialmente para aplicaciones no terapéuticas, un compuesto de fórmula (I), o (II), es un compuesto activo (también denominado como ingrediente activo) que presenta valiosa actividad preventiva y/o curativa con un espectro biocida muy ventajoso y un espectro muy amplio, incluso en bajas tasas de concentración, que a la vez son bien tolerados por animales de sangre caliente, peces y plantas. Son, sorprendentemente, igualmente adecuados para el control de plagas de las plantas, y ectoparásitos y endoparásitos en humanos, en ganado productivo y animales domésticos y mascotas. Son eficaces contra todas las etapas o etapas de desarrollo individuales de plagas de animales normalmente sensibles, pero también de plagas animales resistentes, tales como los representantes de la clase Insecta, orden Acarina, clase nematodos, cestodos y trematodos, mientras que al mismo tiempo se protegen los organismos útiles. La actividad insecticida, acaricida o nematicida de los ingredientes activos según la invención puede manifestarse directamente, es decir, en la mortalidad de las plagas, que se produce inmediatamente o sólo después de algún tiempo, por ejemplo durante la muda, o indirectamente, por ejemplo en la reducción de la oviposición y/o tasa de eclosión, correspondiendo una buena actividad a una mortalidad de al menos 50 a 60%.

[0121] El control exitoso dentro del alcance del objeto de la invención es posible, en particular, de plagas de los órdenes Lepidoptera, Coleoptera, Orthoptera, Isoptera, Psocoptera, Anoplura, Mallophaga, Thysanoptera, Heteroptera, Homoptera, Hymenoptera, Diptera, Siphonaptera, Thysanura y Acarina, principalmente Acarina, Thysanura, Diptera, Lepidoptera y coleoptera. Muy especialmente es posible un buen control de las siguientes plagas:

Abagrotis spp., Abraxas spp., Acantholeucania spp., Acanthoplusia spp., Acarus spp., Acarus siro, Aceria spp., Aceria sheldoni, Acleris spp., Acoloithus spp., Acompsia spp., Acoessus spp., Acria spp., Acrobasis spp., Acrocercops spp., Acrolepia spp., Acrolepiopsis spp., Acronicta spp., Acropolitis spp., Actebia spp., Aculus spp., Aculus schlechtendali, Adoxophyes spp., Adoxophyes reticulana, Aedes spp., Aegeria spp., Aethes spp., Agapeta spp., Agonopterix spp., Agriopis spp., Agriotes spp., Agriphila spp., Agrochola spp., Agroperina spp., Alabama spp., Alabama argillaceae, Agrotis spp., Albuna spp., Alcatloe spp., Alcis spp., Aleimma spp., Aletia spp., Aleurothrixus spp., Aleurothrixus floccosus, Aleyrodes spp., Aleyrodes brassicae, Allophytes spp., Alsophila spp., Amata spp., Amathes spp., Amblyomma spp., Amblyptilia spp., Ammoconia spp., Amorbia spp., Amphion spp., Amphipoea spp., Amphipyra spp., Amyeloides spp., Anacamptodes spp., Anagrapha spp., Anarsia spp., Anatyrychytis spp., Anavitrinella spp., Ancylic spp., Andropolia spp., Anhimella spp., Antheraea spp., Antherigona spp., Antherigona soccata, Anthonomus ssp., Anthonomus grandis, Anticarsia spp., Anticarsia gemmatialis, Aonidiella spp., Apamea spp., Aphanis spp., Aphelia spp., Aphididae, Aphis spp., Apotomis spp., Aproaerema spp., Archippus spp., Archips spp., Acromyrmex, Arctia spp., Argas spp., Argolamprotes spp., Argyresthia spp., Argyrogramma spp., Argyropluce spp., Argyrotaenia spp., Arotrophora spp., Ascotis spp., Aspidiotus spp., Aspilapteryx spp., Asthenoptycha spp., Aterpia spp., Athetis spp., Atomaria spp., Atomaria linearis, Atta spp., Atypha spp., Autographa spp., Axylia spp., Bactra spp., Barbara spp., Batrachedra spp., Battaristis spp., Bembeicia spp., Bemisia spp., Bemisia tabaci, Bibio spp., Bibio hortulanis, Bisigna spp., Blastesthia spp., Blatta spp., Blatella spp., Blepharosis spp., Bleptina spp., Boarmia spp., Bombyx spp., Bomolocha spp., Boophilus spp., Brachmia spp., Bradina spp., Brevipalpus spp., Brithys spp., Bryobia spp., Bryobia praetiosa, Bryotropha spp., Bupalus spp., Busseola spp., Busseola fusca, Cabera spp., Cacoecimorpha spp., Cadra spp., Cadra cautella, Caenurgina spp., Calipitrimerus spp., Callierges spp., Calliphora spp., Calliphora erythrocephala, Calophasia spp., Caloptilia spp., Calybites spp., Capnoptycha spp., Capua spp., Caradrina spp., Caripeta spp., Carmenta spp., Carposina spp., Carposina nipponensis, Catamacta spp., Catelaphris spp., Catoptria spp., Caustoloma spp., Celaena spp., Celypha spp., Cenopsis spp., Cephus spp., Ceramica spp., Cerapteryx spp., Ceratitus spp., Ceratophyllus spp., Ceroplaster spp., Chaetocnema spp., Chaetocnema tibialis, Chamaesphacia spp., Charanvca spp., Cheimophila spp., Chersotis spp., Chiasmia spp., Chilo spp., Chionodes spp., Choriotes spp., Choristoneura spp., Chrysaspidia spp., Chrysodeixis spp., Chrysomya spp., Chrysomphalus spp.,

Chrysomphalus dictyospermi, Chrysomphalus aonidium, Chrysoteuchia spp., Cilix spp., Cimex spp., Clysia spp.,
 Clysia ambiguella, Clepsia spp., Cnaemidophorus spp., Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Coccus spp., Coccus
 hesperidum, Cochylis spp., Coleophora spp., Colotois spp., Commophila spp., Conistra spp., Conopomorpha spp.,
 5 Corcyra spp., Cornutiplusia spp., Cosmia spp., Cosmopolites spp., Cosmopterix spp., Cossus spp., Costaeonvexa
 spp., Crambus spp., Creatonotos spp., Crocidolomia spp., Crocidolomia binotalis, Croesia spp., Crymodes spp.,
 Cryptasasma spp., Cryptoblabe spp., Cryptocala spp., Cryptophlebia spp., Cryptophlebia leucotreta, Cryptoptila
 spp., Ctenopseustis spp., Cucullia spp., Curculio spp., Culex spp., Cuterebra spp., Cydia spp., Cydia pomonella,
 10 Cymbalophora spp., Dactylethra spp., Dacus spp., Dacica spp., Damalinae spp., Dasychira spp., Decadarchis spp.,
 Decodes spp., Deilephila spp., Deltodes spp., Dendrolimus spp., Depressaria spp., Dermestes spp., Dermanyssus
 spp., Dermanyssus gallinae, Diabrotica spp., Diachrysia spp., Diaphania spp., Diarsia spp., Diasemia spp., Diatraea
 spp., Diceratura spp., Dichomeris spp., Dichrocrocis spp., Dichrorampha spp., Dicycla spp., Dioryctria spp.,
 Diparopsis spp., Diparopsis castanea, Dipleurina spp., Diprion spp., Diprionidae, Discestra spp., Distantiella spp.,
 Distantiella theobroma, Ditula spp., Diurinae spp., Doratopteryx spp., Drepana spp., Drosophila spp., Drosophila
 15 melanogaster, Dysauxes spp., Dysdercus spp., Dysstroma spp., Eana spp., Earias spp., Ecclitica spp., Ecdytolopha
 spp., Ecpyrrhorhoe spp., Ectomyeloides spp., Eetropis spp., Egira spp., Elasmopalpus spp., Emmelia spp., mpoasca
 spp., Empyreuma spp., Enargia spp., Enarmonia spp., Endopiza spp., Endothenia spp., Endotricha spp., Eoreuma
 spp., Eotetranychus spp., Eotetranychus carpini, Epagoge spp., Epelis spp., Ephestia spp., Ephestiodes spp.,
 Epiblema spp., Epiehoristodes spp., Epinotia spp., Epiphyas spp., Epiblema spp., Epipsestis spp., Epirrhoe spp.,
 20 Episimus spp., Epitymbia spp., Eplachna spp., Erannis spp., Erastria spp., Eremnus spp., Ereunetis spp., Eriophyes
 spp., Eriosoma spp., Eriosoma lanigerum, Erythroneura spp., Estigmene spp., Ethmia spp., Etiella spp., Euagrotis
 spp., Eucosma spp., Euehlaena spp., Euelidia spp., Eueosma spp., Euchistus spp., Eucosmomorpha spp., Eudonia
 spp., Eufidonia spp., Euhypnonomeutoides spp., Eulepitodes spp., Eulia spp., Eulithis spp., Eupithecia spp., Euplexia
 spp., Eupoecilia spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Eupsilia spp., Eurhodope spp., Eurois spp., Eurygaster
 spp., Eurythmia spp., Eustrotia spp., Euxoa spp., Euzophera spp., Evergestis spp., Evippe spp., Exartema spp.,
 25 Fannia spp., Faronta spp., Feltia spp., Filatima spp., Fishia spp., Frankliniella spp., Fumibotys spp., Gaesa spp.,
 Gasgardia spp., Gastrophilus spp., Gelechia spp., Gilpinia spp., Gilpinia polytoma, Glossina spp., Glyphipterix spp.,
 Glyphodes spp., Gnorimoschemini spp., Gonodonta spp., Gortyna spp., Gracillaria spp., Graphania spp., Grapholita
 spp., Grapholitha spp., Gravitarmata spp., Gretchena spp., Griselda spp., Gryllotalpa spp., Gynaephora spp.,
 Gypsonoma spp., Hada spp., Haematopinus spp., Halisidota spp., Harpipteryx spp., Harrisina spp., Hedia spp.,
 30 Helicoverpa spp., Heliophobus spp., Heliothis spp., Hellula spp., Helotropa spp., Hemaris spp., Hercinothrips spp.,
 Herculia spp., Hermonassa spp., Heterogenea spp., Holomelina spp., Homadaula spp., Homoeosoma spp.,
 Homoglaea spp., Homohadena spp., Homona spp., Homonopsis spp., Hoplocampa spp., Hoplodrina spp., Hoshinoa
 spp., Hxalomma spp., Hydraecia spp., Hydriomena spp., Hyles spp., Hyloicus spp., Hypagyrtis spp., Hyatima spp.,
 Hyphantria spp., Hyphantria cunea, Hypocala spp., Hypocoena spp., Hypodema spp., Hyppobosca spp., Hypsipyla
 35 spp., Hyssia spp., Hysterosia spp., Idaea spp., Idia spp., Ipimorpha spp., Isia spp., Isochorista spp., Isophrictis spp.,
 Isopolia spp., Isotrias spp., Ixodes spp., Itame spp., Jodia spp., Jodis spp., Kawabea spp., Keiferia spp., Keiferia
 lycopersicella, Labdia spp., Lacinipolia spp., Lambdina spp., Lamprothripa spp., Laodelphax spp., Lasius spp.,
 Laspeyresia spp., Leptinotarsa spp., Leptinotarsa decemlineata, Leptocorisa spp., Leptostales spp., Lecanium spp.,
 Lecanium comi, Lepidosaphes spp., Lepisma spp., Lepisma saccharina, Lesmone spp., Leucania spp., Leucinodes
 40 spp., Leucophaea spp., Leucophaea maderae, Leucoptera spp., Leucoptera scitella, Linognathus spp., Liposcelis
 spp., Lissorhoptrus spp., Lithacodia spp., Lithocolletis spp., Lithomoia spp., Lithophane spp., Lixodessa spp., Lobesia
 spp., Lobesia botrana, Lobophora spp., Locusta spp., Lomanaltes spp., Lomographa spp., Loxagrotis spp.,
 Loxostege spp., Lucilia spp., Lymantria spp., Lymnaecia spp., Lyonetia spp., Lyriomyza spp., Macdonnoghia spp.,
 Macrauzata spp., Macrocnetha spp., Macrosiphus spp., Malacosoma spp., Maliarpha spp., Mamestra spp., Mamestra
 45 brassicae, Manduca spp., Manduca sexta, Marasmia spp., Margaritia spp., Matratinea spp., Matsumuraeses spp.,
 Melanagromyza spp., Melipotes spp., Melissopus spp., Melittia spp., Melolontha spp., Meristis spp., Meritastis spp.,
 Merophyas spp., Mesapamea spp., Mesogona spp., Mesoleuca spp., Metanema spp., Metendothenia spp.,
 Metzneria spp., Mocardia spp., Microcorses spp., Microleon spp., Mnesictena spp., Mocis spp., Monima spp.,
 Monochroa spp., Monomorium spp., Monomorium pharaonis, Monopsis spp., Morrisonia spp., Musca spp., Mutuuraia
 50 spp., Myeloides spp., Mythimna spp., Myzus spp., Naranga spp., Nedra spp., Nemapogon spp., Neodiprion spp.,
 Neosphaleroptera spp., Nephelodes spp., Nephotettix spp., Nezara spp., Nilaparvata spp., Niphonympha spp.,
 Nippoptilia spp., Noctua spp., Nola spp., Notocelia spp., Notodonta spp., Nudaurelia spp., Ochropleura spp.,
 Ocnerostoma spp., Oestrus spp., Olethreutes spp., Oligia spp., Olindia spp., Olygonychus spp., Olygonychus
 gallinae, Oncocnemis spp., Operophtera spp., Ophisma spp., Opogona spp., Oraesia spp., Orniodoros spp., Orgyia
 55 spp., Oria spp., Orseolia spp., Orthodes spp., Orthogonia spp., Orthosia spp., Oryzaephilus spp., Oscinella spp.,
 Oscinella frit, Osminia spp., Ostrinia spp., Ostrinia nubilalis, Otorhynchus spp., Ourapteryx spp., Pachetra spp.,
 Pachysphinx spp., Pagyda spp., Paleacrita spp., Paliga spp., Palthis spp., Pammene spp., Pandemis spp.,
 Panameria spp., Panolis spp., Panolis flammea, Panonychus spp., Paragyresthia spp., Paradiarsia spp.,
 Paralobesia spp., Paranthrene spp., Parapandemis spp., Parapediasia spp., Parastichtis spp., Parasyndemis spp.,
 60 Paratoria spp., Pareromeme spp., Pectinophora spp., Pectinophora gossypiella, Pediculus spp., Pegomyia spp.,
 Pegomyia hyoscyami, Pelochrista spp., Pennisetia spp., Penstemonia spp., Pemphigus spp., Peribatodes spp.,
 Peridroma spp., Perileucoptera spp., Periplaneta spp., Perizoma spp., Petrova spp., Pexicopia spp., Phalonia spp.,
 Phalonidia spp., Phaneta spp., Phlyctaenia spp., Phlyctinus spp., Phorbia spp., Phragmatobia spp., Phricanthes spp.,
 Phthorimaea spp., Phthorimaea operculella, Phyllocnistis spp., Phyllocoptruta spp., Phyllocoptruta oleivora,
 65 Phyllonorycter spp., Phyllophila spp., Phylloxera spp., Pieris spp., Pieris rapae, Piesma spp., Planococcus spp.,
 Planotortrix spp., Platyeda spp., Platynta spp., Platyptilia spp., Platysenta spp., Plodia spp., Plusia spp., Plutella

spp., *Plutella xylostella*, *Podosesia* spp., *Polia* spp., *Popillia* spp., *Polymixis* spp., *Polyphagotarsonemus* spp., *Polyphagotarsonemus latus*, *Prays* spp., *Prionoxystus* spp., *Probole* spp., *Proceras* spp., *Prochoerodes* spp., *Proeulia* spp., *Proschistis* spp., *Proselena* spp., *Proserpinus* spp., *Protagrotis* spp., *Proteoteras* spp., *Protobathra* spp., *Protoschinia* spp., *Pselnophorus* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudanthonomus* spp., *Pseudaternelia* spp.,
5 *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudexentera* spp., *Pseudococcus* spp., *Pseudohermenias* spp., *Pseudoplusia* spp.,
Psoroptes spp., *Psylla* spp., *Psylliodes* spp., *Pterophorus* spp., *Ptycholoma* spp., *Pulvinaria* spp., *Pulvinaria*
aethiopica, *Pyralis* spp., *Pyrausta* spp., *Pyrgotis* spp., *Pyrrharcia* spp., *Pyrrharctia* spp., *Quadraspidiotus* spp.,
Rancora spp., *Raphia* spp., *Reticulitermes* spp., *Retinia* spp., *Rhagoletis* spp., *Rhagoletis pomonella*, *Rhipicephalus*
10 *spp.*, *Rhizoglyphus* spp., *Rhizopertha* spp., *Rhodnius* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Rhopobota* spp., *Rhyacia* spp.,
Rhyacionia spp., *Rhynchopacha* spp., *Rhyzosthenes* spp., *Rivula* spp., *Rondotia* spp., *Rusidrina* spp., *Rynchaglaea*
spp., *Sabulodes* spp., *Sahlbergella* spp., *Sahlbergella singularis*, *Saissetia* spp., *Samia* spp., *Sannina* spp.,
Sanninoidea spp., *Saphoideus* spp., *Sarcoptes* spp., *Sathrobrotia* spp., *Scarabeidae*, *Sceliodes* spp., *Schinia* spp.,
Schistocerca spp., *Schizaphis* spp., *Schizura* spp., *Schreckensteini* spp., *Sciara* spp., *Scirpophaga* spp., *Scirtrhrips*
15 *auranti*, *Scoparia* spp., *Scopula* spp., *Scotia* spp., *Scotinophara* spp., *Scotogramma* spp., *Scrobipalpa* spp.,
Scrobipalopsis spp., *Semiothisa* spp., *Sereda* spp., *Sesamia* spp., *Sesia* spp., *Sicya* spp., *Sideridis* spp., *Simyra*
spp., *Sineugraphe* spp., *Sitochroa* spp., *Sitobion* spp., *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Solenopsis* spp., *Smerinthus*
spp., *Sophronia* spp., *Spaelotis* spp., *Spargaloma* spp., *Sparganthis* spp., *Spatalistis* spp., *Sperchia* spp., *Sphecia*
spp., *Sphinx* spp., *Spilonota* spp., *Spodoptera* spp., *Spodoptera littoralis*, *Stagmatophora* spp., *Staphylinochrous*
20 *spp.*, *Stathmopoda* spp., *Stenodes* spp., *Sterrha* spp., *Stomoxys* spp., *Strophedra* spp., *Sunira* spp., *Sutyna* spp.,
Swammerdamia spp., *Syllomatia* spp., *Sympistis* spp., *Synanthedon* spp., *Synaxis* spp., *Syncopacma* spp.,
Syndemis spp., *Syngrapha* spp., *Synthomeida* spp., *Tabanus* spp., *Taeniarchis* spp., *Taeniothrips* spp., *Tannia* spp.,
Tarsonemus spp., *Tegulifera* spp., *Tehama* spp., *Teleiodes* spp., *Telorta* spp., *Tenebrio* spp., *Tephрина* spp.,
Teratoglaea spp., *Terricula* spp., *Tethea* spp., *Tetranychus* spp., *Thalpophila* spp., *Thaumetopoea* spp., *Thiodia* spp.,
Thrips spp., *Thrips palmi*, *Thrips tabaci*, *Thyridopteryx* spp., *Thyris* spp., *Tineola* spp., *Tipula* spp., *Tortricidia* spp.,
25 *Tortrix* spp., *Trachea* spp., *Trialeurodes* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Triatoma* spp., *Triaxomera* spp., *Tribolium*
spp., *Tricodectes* spp., *Trichoplusia* spp., *Trichoplusia ni*, *Trichoptilus* spp., *Trioza* spp., *Trioza erytraea*, *Triphaenia*
spp., *Triphosa* spp., *Trogoderma* spp., *Tyria* spp., *Udea* spp., *Unaspis* spp., *Unaspis citri*, *Utetheisa* spp., *Valeriodes*
spp., *Vespa* spp., *Vespamima* spp., *Vitacea* spp., *Vitula* spp., *Witlesia* spp., *Xanthia* spp., *Xanthorhoe* spp.,
Xanthotype spp., *Xenomicta* spp., *Xenopsylla* spp., *Xenopsylla cheopsis*, *Xestia* spp., *Xylena* spp., *Xylomyges* spp.,
30 *Xyrosaris* spp., *Yponomeuta* spp., *Ypsolopha* spp., *Zale* spp., *Zanclognathus* spp., *Zeiraphera* spp., *Zenodoxus* spp.,
Zeuzera spp., *Zygaena* spp.

[0122] También es posible controlar plagas de la clase Nematoda utilizando los compuestos según la invención.
Tales plagas incluyen, por ejemplo, nematodos de los nudos de la raíz, nematodos formadores de quistes y también
35 nematodos del tallo y de las hojas; especialmente de *Heterodera* spp, por ejemplo, *Heterodera schachtii*, *Heterodera*
avenae y *Heterodera trifolii*; *Globodera* spp, por ejemplo *Globodera rostochiensis*; *Meloidogyne* spp, por ejemplo,
Meloidogyne incognita y *Meloidogyne javanica*; *Radopholus* spp., por ejemplo, *Radopholus similis*; *Pratylenchus*,
por ejemplo, *Pratylenchus neglectans* y *Pratylenchus penetrans*; *Tylenchulus*, por ejemplo, *Tylenchulus*
40 *semipenetrans*; *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* y *Anguina*; especialmente
Meloidogyne incognita, por ejemplo, *Meloidogyne*, *Heterodera* y, por ejemplo, *Heterodera glycines*.

[0123] Un aspecto especialmente importante de la presente invención es el uso del compuesto de fórmula (I), o (II)
en la protección de plantas contra plagas de alimentación parásita.

[0124] La acción del compuesto de fórmula (I), o (II), y las composiciones que comprenden dicho compuesto contra
45 plagas animales pueden ampliarse significativamente y adaptarse a las circunstancias dadas mediante la adición de
otros insecticidas, acaricidas o nematocidas. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, representantes de las
siguientes clases de ingrediente activo: compuestos organofosforados, nitrofenoles y derivados, formamidas,
50 ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

[0125] Ejemplos de asociados de mezcla especialmente adecuados incluyen: azametifos; clorfenvinfos; cipermetrina,
cipermetrina cis elevado; ciromazina; diafentiuorón; diazinón; diclorvos; dicrotofos; diciclanil; fenoxicarb; fluazurón;
furatiocarb; isazofos; iodfenfos; kinopreno; lufenurón; metacrifos; metidation; monocrotofos; fosfamidón; profenofos;
diofenolan; una sustancia obtenible de la cepa GC91 de *Bacillus thuringiensis* o de la cepa NCTC,1821; pimetozina;
55 bromopropilato; metopreno; disulfoton; quinalfos; tafluvalinato; tiociclam; tiometón; aldicarb; azinfos-metilo;
benfuracarb; bifentrina; buprofezina; carbofurano; dibutilaminotio; cartap; clorfluazuron; clorpirifos; ciflutrina; lambda-
cyhalotrina; alfa-cipermetrina; zeta-cipermetrina; deltametrina; diflubenzurón; endosulfán; etiofenocarb; fenitrotión;
fenazaquina; fenobucarb; fenvalerato; formotión; metiocarb; heptenofos; imidacloprid; tiametoxam; clotianidina;
isoprocarb; metamidofos; metomilo; mevinfos; paratión; paratión-metilo; fosalona; pirimicarb; propoxur;
60 teflubenzurón; terbufos; triazamato; abamectina; fenobucarb; tebufenozida; fipronil; beta-ciflutrina; silafluofeno;
fenpiroximato; piridaben; fenazaquin; piriproxifeno; pirimidifen; nitenpiram; acetamiprid; abamectina; enamectina;
benzoato de enamectina; espinosad; un extracto de una planta activo contra insectos; una preparación que
comprende nematodos activos contra insectos; una preparación obtenible a partir de *Bacillus subtilis*; una
preparación que comprende hongos activos contra insectos; una preparación que comprende virus activos contra
65 insectos; clorfenapir; acefato; acrinatrina; alanicarb; alfametrina; amitraz; AZ 60541; azinfos A; azinfos M;
azociclotina; bendiocarb; bensultap; betaciflutrina; BPMP; brofenprox; bromofos A; bufencarb; butocarboxim;

butilpiridaben; cadusafos; carbaril; carbofenotión; cloetocarb; cloretoxifos; clormefos; cis-resmetrina; clocitrina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina; cihexatina; demetón M; demetón S; demetón-S-metilo; diclofention; diclifos; dietion; dimetoato; dimetilvinfos; dioxatió; edifenfos; esfenvalerato; etió; etofenprox; etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido de fenbutaestaño; fenotiocarb; fenpropatrina; fenpirad; fentió; fluazinam; flucicloخورon; flucitrinato; flufenoxurón; flufenprox; fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumurón; hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isoxation; ivermectina; malatió; mecarbam; mesulfenfos; metaldehído; metolcarb; milbemectina; moxidectina; naled; NC 184; ometoato; oxamil; oxidemetón M; oxideprofos; permetrina; fentoato; forato; fosmet; foxim; pirimifos M; pirimifos E; promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclafos; pirada-fention; piresmetrina; piretrum; tebufenozide; salitió; sebufos; sulfotep; sulprofós; tebufenpirad; tebupirimfos; teflutrina; temefos; terbam; tetraclorvinfos; tiacloprid; tiametoxam; tiafenox; tiodicarb; tiofanox; tionazina; turingiensina; tralometrina; triaraten; triazofos; triazurón; triclorfón; triflumurón; trimetacarb; vamidotión; xilicarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062-indoxacarb; metoxifenocida; bifenazato, XMC (3,5-xilil metilcarbamato); o el hongo patógeno *Metarhizium anisopliae*.

[0126] Un compuesto de fórmula (I), o (II) puede ser utilizado para el control, es decir, para inhibir o destruir, plagas del tipo mencionado que tienen lugar en las plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en silvicultura, o en partes de tales plantas, tales como las frutas, flores, hojas, tallos, tubérculos o raíces, mientras que en algunos casos partes de las plantas que crecen más tarde están aún protegidas contra esas plagas.

[0127] Los cultivos diana incluyen especialmente cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera y remolacha forrajera; fruta, por ejemplo pomáceas, frutos de hueso y frutos blandos, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas y bayas, por ejemplo fresas, frambuesas y moras; plantas leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes y soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, amapola, oliva, girasol, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuetes; cucurbitáceas, tales como calabacines, pepinos y melones; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cáñamo y yute; cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos y mandarinas; verduras, tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas y pimentón; lauráceas, tales como aguacate, canela y alcanfor; y tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, plátanos, plantas de caucho natural y ornamentales.

[0128] Otras áreas de uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) es la protección de bienes almacenados y trasteros y la protección de materias primas, y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de animales domésticos y ganado productivo contra plagas del tipo mencionado, más especialmente la protección de animales domésticos, especialmente gatos y perros, del ataque de pulgas, garrapatas y nematodos.

[0129] La invención se refiere por tanto también a composiciones plaguicidas, tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, soluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas extensibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos, gránulos y encapsulaciones de sustancias poliméricas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) o (II), realizándose la elección de la formulación según los objetivos pretendidos y las circunstancias imperantes. Además, la composición plaguicida a menudo se diluye, y opcionalmente se combina con otras composiciones plaguicidas, antes de su uso como un plaguicida. La invención, por lo tanto, se refiere también a una composición de mezcla de tanque (a veces conocido como una suspensión en el caso de que la composición sea una suspensión), que comprende la composición plaguicida y un portador líquido, generalmente agua, y opcionalmente una más de otras composiciones plaguicidas, comprendiendo cada composición plaguicida un plaguicida adicional como compuesto activo.

[0130] El ingrediente activo se usa en estas composiciones en forma pura, un principio activo sólido, por ejemplo, en un tamaño de partícula específico, o preferiblemente junto con al menos uno de los agentes auxiliares (también conocido como adyuvantes) habituales en la tecnología de la formulación, tales como extendedores, por ejemplo disolventes o portadores sólidos, o compuestos tensioactivos (tensioactivos). En el ámbito del control de parásitos en humanos, animales domésticos, ganado productivo y mascotas será evidente que sólo se utilizan aditivos fisiológicamente tolerables.

[0131] Los disolventes son, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, preferiblemente fracciones de C₈ a C₁₂ de alquilbencenos, tales como mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y éteres y ésteres de los mismos, tales como propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol o etilenglicol monometil o monoetil éter, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol de diacetona, disolventes fuertemente polares, tales como N-metilpirrolid-2-ona, dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida, agua, aceites vegetales no epoxidados o epoxidados, tales como aceite de semilla de colza, de ricino, de coco o de soja no epoxidado o epoxidado, y aceites de silicona.

[0132] Los portadores sólidos usados, por ejemplo, para polvos y polvos dispersables, son como regla general polvos de rocas naturales, tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. También se pueden añadir ácidos silícicos altamente dispersos o polímeros absorbentes altamente dispersados para mejorar las propiedades

físicas. Los portadores granulares adsorbentes granulares son de tipo poroso, tales como piedra pómez, ladrillo triturado, sepiolita o bentonita, y los materiales portadores no sorbentes son calcita o arena. Además, se puede utilizar un gran número de materiales granulares de naturaleza inorgánica u orgánica, en particular dolomita o residuos vegetales triturados.

[0133] Los compuestos activos de superficie son, dependiendo de la naturaleza del compuesto activo a formular, tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos o mezclas de tensioactivos con buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. Los agentes tensioactivos enumerados a continuación deben considerarse sólo como ejemplos; muchos otros tensioactivos que son habituales en la tecnología de formulación son adecuados y se describen en la literatura pertinente.

[0134] Los tensioactivos no iónicos son, en particular, derivados de éter poliglicólico de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, ácidos grasos saturados o insaturados y alquilfenoles, que pueden contener de 3 a 30 grupos de éter glicólico y de 8 a 20 átomos de carbono en el radical hidrocarburo (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo de los alquilfenoles. Las sustancias que son, además, adecuadas son los aductos de óxido de polietileno solubles en agua, que contienen de 20 a 250 grupos de etilenglicol éter y de 10 a 100 grupos de propilenglicol éter, en propilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol y alquil polipropilenglicol que tiene de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo. Los compuestos mencionados generalmente contienen de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos son nonilfenol-polietoxietanoles, poliglicoléteres de aceite de ricino, aductos de polipropileno-óxido de polietileno, tributilfenoxipoli-etoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Otras sustancias son ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, tales como trioleato de polioxietileno sorbitán.

[0135] Los tensioactivos catiónicos son, en particular sales, de amonio cuaternario que contienen, como sustituyentes, al menos un radical alquilo que tiene de 8 a 22 átomos de C y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo inferior no halogenados o halogenados, bencilo o hidroxialquilo inferior. Las sales están preferiblemente en la forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos. Los ejemplos son cloruro de estearil-trimetilamonio y bromuro de bencil-di-(2-cloroetil)-etil-amonio.

[0136] Los tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de amonio de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂) de metal alcalino, metal alcalinotérreo y sustituidos o no sustituidos, tales como las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos de origen natural, que se pueden obtener, por ejemplo, de aceite de coco o aceite de resina; y además también las sales de metiltaurina de ácidos grasos. Sin embargo, se utilizan más frecuentemente agentes tensioactivos sintéticos, en particular sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos y sulfatos grasos están como regla en forma de sales de amonio de metal alcalino, metal alcalinotérreo o sustituidas o no sustituidas y en general tienen un radical alquilo de 8 a 22 átomos de C, alquilo también incluye el resto alquilo de radicales acilo; ejemplos son la sal sódica o cálcica de ácido ligninsulfónico, de éster de ácido dodecilsulfúrico o de una mezcla de sulfato de alcohol graso preparada a partir de ácidos grasos de origen natural. Estos también incluyen las sales de ésteres de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso-óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferiblemente 2 grupos ácido sulfónico y un radical de ácido graso que tiene de aproximadamente 8 a 22 átomos de C. Los alquilarilsulfonatos son, por ejemplo, las sales de sodio, calcio o trietanolamonio del ácido dodecylbencenosulfónico, de ácido dibutilnaftalenosulfónico o de un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico-formaldehído. También se pueden usar fosfatos correspondientes, tales como sales del éster de ácido fosfórico de un aducto de óxido de etileno-p-nonilfenol-(4-14) o fosfolípidos.

[0137] Las composiciones como regla comprenden de 0,1 a 99%, en particular de 0,1 a 95%, de compuesto activo y de 1 a 99,9%, en particular de 5 a 99,9%, de al menos un auxiliar sólido o líquido, siendo posible como regla para de 0 a 25%, en particular de 0,1 a 20%, de la composición que sean tensioactivos (% es en cada caso porcentaje en peso). Aunque las composiciones concentradas son más preferidas como bienes comerciales, el usuario final como regla utiliza composiciones diluidas que comprenden concentraciones considerablemente inferiores de compuesto activo. Las composiciones preferidas se componen, en particular, como se indica a continuación (% = porcentaje en peso):

Concentrados emulsionables:

ingrediente activo	1 a 90%, preferiblemente de 5 a 20%
tensioactivo:	1 a 30%, preferiblemente de 10 a 20%
disolvente:	equilibrio

Polvos:

ingrediente activo	0,1 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 1%
portador sólido:	99,9 a 90%, preferiblemente de 99,9 a 99%

ES 2 644 418 T3

Concentrados en suspensión:

5	ingrediente activo	5 a 75%, preferiblemente de 10 a 50%
	tensioactivo:	1 a 40%, preferiblemente de 2 a 30%
	agua:	equilibrio

Polvos humectables:

10	ingrediente activo	0,5 a 90%, preferiblemente de 1 a 80%
	tensioactivo:	0,5 a 20%, preferiblemente de 1 a 15%
	portador sólido:	equilibrio

Gránulos:

15	ingrediente activo	0,5 a 30%, preferiblemente de 3 a 15%
	tensioactivo:	99,5 a 70%, preferiblemente de 97 a 85%

[0138] A continuación se indican ejemplos de formulación específica para su uso en la protección de cultivos (% = porcentaje en peso):

20 Ejemplo F1: concentrados emulsionables

[0139]

	a)	b)	c)
compuesto activo	25%	40%	50%
dodecibencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%
polietilenglicol éter de aceite de ricino (36 mol de EO)	5%	-	-
tributilfenol polietilenglicol éter (30 moles de EO)	-	12%	4%
ciclohexanona	-	15%	20%
mezcla de xilenos	65%	25%	20%

25 [0140] La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos da un concentrado en emulsión que, por dilución con agua, proporciona emulsiones de la concentración deseada.

Ejemplo F2: Soluciones

30 [0141]

	a)	b)	c)	d)
compuesto activo	80%	10%	5%	95%
etilenglicol monometil éter	-	20%	-	-
Polietilenglicol (PM 400)	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	20%	-	-	-
aceite de coco epoxidado	-	-	1%	-
hidrocarburo alifático (intervalo de ebullición: 160-190°C)	-	-	94%	5%

35 [0142] La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos da una solución adecuada para uso en forma de microgotas.

Ejemplo F3: Gránulos

[0143]

	a)	b)	c)	d)
Compuesto activo	5%	10%	8%	21%

ES 2 644 418 T3

Caolín	94%	-	79%	54%
ácido silícico finamente dividido	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

[0144] El compuesto activo se disuelve en diclorometano, la solución se pulveriza sobre la mezcla de portadores y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

5 Ejemplo F4: Polvo humectable

[0145]

	a)	b)	c)
compuesto activo	25%	50%	75%
lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
diisobutilnaftaleno sulfonato de sodio	-	6%	105
octilfenol polietilenglicol éter	-	2%	-
ácido silícico finamente dividido	5%	10%	10%
caolín	62%	27%	-

10 **[0146]** El compuesto activo y aditivos se mezclan y la mezcla se muele en un molino adecuado. Esto produce polvos humectables que pueden diluirse con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

Ejemplo F5: Concentrado emulsionable

15 **[0147]**

compuesto activo	10%
octilfenol polietilenglicol éter (4-5 mol de EO)	3%
dodecibencenosulfonato de calcio	3%
polietilenglicol éter de aceite de ricino (36 mol de EO)	4%
ciclohexanona	30%
mezcla de xilenos	50%

[0148] La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos da un concentrado en emulsión que, por dilución con agua, proporciona emulsiones de la concentración deseada.

20 Ejemplo F6: Gránulos por extrusora

[0149]

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

25 **[0150]** El compuesto activo y aditivos se mezclan, la mezcla se muele, se humedece con agua, se extruye y se granula y los gránulos se secan en una corriente de aire.

Ejemplo F7: Gránulos recubiertos

30 **[0151]**

Compuesto activo	3%
Polietilenglicol (PM 200)	3%
Caolín	94%

[0152] En un mezclador, se aplica el compuesto activo finamente molido uniformemente al caolín que se ha humedecido con polietilenglicol. Esto produce gránulos recubiertos libres de polvo.

35

Ejemplo F8 Concentrado en suspensión

[0153]

compuesto activo	40%
Etilenglicol	10%
nonilfenol polietilenglicol éter (15 moles de EO)	6%
lignosulfonato de sodio	10%
Carboximetilcelulosa	1%
solución acuosa de formaldehído (37%)	0,2%
emulsión en aceite de silicona acuoso (75%)	0,8%
agua	32%

5 **[0154]** La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos da un concentrado en suspensión que, mediante dilución con agua, proporciona suspensiones de la concentración deseada.

10 **[0155]** Las composiciones según la invención también pueden comprender además adyuvantes sólidos o líquidos, tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes de pegajosidad, así como fertilizantes u otros ingredientes activos para obtener efectos especiales, por ejemplo, acaricidas, bactericidas, fungicidas, nematocidas, molusquicidas o herbicidas selectivos.

15 **[0156]** La composición plaguicida según la invención, particularmente para uso como un producto de protección de cultivos, se prepara en ausencia de adyuvantes, por ejemplo, por molienda, tamizado y/o comprimiendo el compuesto de fórmula (I), o (II) (como ingrediente activo) o mezcla de los mismos, por ejemplo, hasta un cierto tamaño de partícula, y en presencia de al menos un adyuvante, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o triturando el compuesto de fórmula (I), o (II) (como ingrediente activo) o mezcla de los mismos con el adyuvante o adyuvantes.
20 La invención se refiere igualmente a aquellos procedimientos para la preparación de la composición plaguicida según la invención y para el uso de un compuesto de fórmula (I), o (II), en la preparación de la composición.

25 **[0157]** La invención se refiere también a los procedimientos de aplicación de las composiciones de mezcla para plaguicidas y de tanque, es decir, los procedimientos de control de plagas del tipo mencionado, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, revestimiento, recubrimiento, dispersión o vertido, que se seleccionan según los objetivos pretendidos y las circunstancias imperantes, y al uso de las composiciones para controlar plagas del tipo mencionado. Las tasas típicas de concentración son de 0,1 a 1000 ppm, preferiblemente de 0,1 a 500 ppm, de ingrediente activo. Las tasas de aplicación por hectárea son generalmente de 1 a 2000 g de ingrediente activo por hectárea, especialmente de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 20 a 600 g/ha, más preferiblemente de 20 a 100 g/ha.
30

35 **[0158]** Un procedimiento preferido de aplicación en el área de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo la frecuencia y la tasa de aplicación dependientes del riesgo de infestación por la plaga en cuestión. Sin embargo, el ingrediente activo también puede penetrar en las plantas a través de las raíces (acción sistémica) cuando el locus de las plantas se impregna con una formulación líquida o cuando el ingrediente activo se incorpora en forma sólida en el locus de las plantas, por ejemplo, en el suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación al suelo). En el caso de cultivos de arrozales, tales gránulos pueden aplicarse en cantidades dosificadas al campo de arroz inundado.

40 **[0159]** Las composiciones de mezcla para plaguicidas y de tanque también son adecuadas para proteger material de propagación de plantas, por ejemplo, semillas, tales como frutas, tubérculos o granos, o esquejes de plantas, contra plagas de animales. El material de propagación puede tratarse con la composición antes de la plantación: la semilla, por ejemplo, puede ser revestido antes de ser sembrada. Los ingredientes activos según la invención también se pueden aplicar a granos (recubrimiento), ya sea por impregnación de las semillas en una formulación líquida o recubriéndolos con una formulación sólida. La composición también se puede aplicar al sitio de plantación cuando se está plantando el material de propagación, por ejemplo, al surco de siembra durante la siembra. La invención se refiere también a tales procedimientos de tratamiento de material de propagación de plantas y al material de propagación de plantas así tratado.
45

50 Ejemplos de Preparación:

55 **[0160]** Puesto que en la mayoría de los casos los compuestos están presentes como mezclas de los derivados de avermectina B1a y B1b, la caracterización mediante datos físicos habituales, tales como punto de fusión o índice de refracción no es aplicable. Por esta razón, los compuestos se caracterizan por sus tiempos de retención de HPLC que se determinan durante un análisis LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas) usando ionización por electropulverización en el modo de ion positivo. Aquí, el término B1a se refiere al componente principal en el que R₁ es sec-butilo, con un contenido de por lo general más del 80%. B1b indica el componente menor en el cual R₁ es

ES 2 644 418 T3

isopropilo. Los compuestos donde se dan dos tiempos de retención tanto para el derivado de B1a y B1b son mezclas de diastereómeros que pueden separarse cromatográficamente. En el caso de compuestos en los que un tiempo de retención se da solamente en la columna B1a o sólo en la columna B1b, el componente B1a o B1b puro, respectivamente, puede obtenerse durante el proceso final. Las masas moleculares de los componentes B1a y B1b se confirman por espectrometría de masas.

[0161] Los siguientes procedimientos se utilizan para la separación cromatográfica:

Procedimiento A (Agilent HP1100)

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	80	20	0,5
0,1	60	40	0,5
6	40	60	0,5
11	15	85	0,5
15	15	85	0,5
17	0	100	0,5
20	0	100	0,5
Tipo de columna	Zorbax Bonus-RP		
Longitud de columna	50 mm		
Diámetro interno de columna	2,1 mm		
Tamaño de partícula	3,5 micras		
Temperatura	40°C		

Procedimiento B (Agilent HP1100)

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	80	20	0,5
0,1	70	30	0,5
10	40	60	0,5
14	0	100	0,5
17	0	100	0,5
Tipo de columna	Zorbax Bonus-RP		
Longitud de columna	50 mm		
Diámetro interno de columna	2,1 mm		
Tamaño de partícula	3,5 micras		
Temperatura	40°C		

Procedimiento C (Waters Alliance 2690)

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	80	20	0,5
0,1	50	50	0,5
10	5	95	0,5
14	0	100	0,5
17	0	100	0,5
Tipo de columna	YMC-Pack ODS-AQ		
Longitud de columna	125 mm		
Diámetro interno de columna	2,0 mm		
Tamaño de partícula	5 micras		
Temperatura	40°C		

Procedimiento D (Waters Alliance 2690, HP1100)

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	80	20	0,5
0,1	70	30	0,5
10	40	60	0,5
14	0	100	0,5
17	0	100	0,5
Tipo de columna	YMC-Pack ODS-AQ		
Longitud de columna	125 mm		
Diámetro interno de columna	2,0 mm		
Tamaño de partícula	5 micras		
Temperatura	40°C		

Procedimiento E (Waters Alliance 2690)

5

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	80	20	0,5
0,1	70	30	0,5
10	40	60	0,5
14	0	100	0,5
17	0	100	0,5
Tipo de columna	Zorbax Bonus-RP		
Longitud de columna	50 mm		
Diámetro interno de columna	2,1 mm		
Tamaño de partícula	3,5 micras		
Temperatura	40°C		

Procedimiento F (Agilent HP1100)

condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ CN		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	caudal [min]
0	90	10	0,5
1	90	10	0,5
12	40	100	0,5
17	0	100	0,5
Tipo de columna	Zorbax Bonus-RP		
Longitud de columna	50 mm		
Diámetro interno de columna	2,1 mm		
Tamaño de partícula	3,5 micras		
Temperatura	40°C		

10 **[0162]** La columna YMC-Pack ODS-AQ utilizada para la cromatografía de los compuestos está fabricada por YMC, Alte Raesfelderstrasse 6, 46514 Schermbeck, Alemania. La columna Bonus-RP Zorbax está fabricada por Agilent Technologies, CH-4052 Basilea, Suiza.

15 **[0163]** En los siguientes ejemplos, las relaciones de mezcla de los eluyentes se dan como volumen/volumen, y las temperaturas en °C. TBDMS significa terc-butildimetilsililo, TIPS significa tri-iso-propilsililo, TMS significa trimetilsililo.

[0164] Los ejemplos indicados con * no están dentro del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Aglicona de 13-O-(2',3',4'-tri-O-metil-β-L-ramnopiranosil)-avermectina B₁ (Tabla P1.1)

20

[0165] Etapa A: Se agita una solución de 1 g de aglicona de 5-OTBDMS-7-OTMS- avermectina B1, 542 mg de 1-S-fenil-2,3,4-tri-O-metil- α -L-ramnopiranosido y 1 g de tamices moleculares triturados (4 Å) en 15 ml de diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta a -30°C, se añaden 583 mg de N-yodo-succinimida y 11,3 μ l de ácido trifluorosulfónico y la mezcla se agita durante 5 h a -30°C.

La mezcla de reacción se inactivó por adición de 65 μ l de base de Hünig y se diluye con 20 ml de diclorometano. La solución de diclorometano se filtra, se lava con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentró a vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar aglicona de 5-OTBDMS-13-O- (2',3',4'-tri-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 y aglicona de 5-OTBDMS-13-O- (2',3',4'-tri-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

[0166] Etapa B: A una solución de 45 mg de aglicona de 5-OTBDMS-13-O-(2',3',4'-tri-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 1,25 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,25 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 19 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. A continuación, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo aglicona de 13-O-(2,3,4-tri-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

* **Ejemplo 2:** Aglicona de 13-O-(2', 3',4'-tri-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P2.1)

[0167] A una solución de 24 mg de aglicona de 5-OTBDMS-13-O-(2',3',4'-tri-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (producto de la Etapa A de Ejemplo 1) en 0,65 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,13 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. A continuación, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo aglicona de 13-O-(2',3',4'-tri-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

* **Ejemplo 3:** Monosacárido de 4'-O-(2",3" -di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 monosacárido (Tabla P3.1)

[0168] Etapa A: Se agita solución de 5,89 g de monosacárido de 5-OTBDMS-avermectina B1, 2,83 g de 1-S-fenil-4-O-aliloxicarbonil-2,3-di-O-metil- α -L-ramnopiranosido y 10 g de tamices moleculares triturados (4 Å) en 100 ml de diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfría hasta -40°C, se añaden 3,14 g de N-yodo-succinimida y 0,13 ml de ácido trifluorosulfónico y la mezcla se agita durante 5 horas a -30°C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta -10°C y se inactiva después de agitar durante 1 h mediante la adición de 1,54 ml de base de Hünig y se diluye con 100 ml de diclorometano. La solución de diclorometano se filtra, se lava con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-aliloxicarbonil-2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)avermectina B1 y monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-aliloxicarbonil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

[0169] Etapa B: A una solución de 1,59 g de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-aliloxicarbonil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 100 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo atmósfera de argón 155 mg de trifetilfosfina, 0,29 ml de ácido fórmico, 232 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para dar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

[0170] Etapa C: A una solución de 65 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 2 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,34 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-O-(2",3"-L-ramnopiranosil-di-O-metil- β -avermectina B1.

* Ejemplo 4: Monosacárido de 4'-O-(2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P4.1)

[0171] Etapa A: A una solución de monosacárido 184 mg de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-aliloxicarbonil-2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (producto de la Etapa A del Ejemplo 3) en 16 ml de tetrahidrofurano se añaden bajo atmósfera de argón 17,4 mg de trifenilfosfina, 32 μ l de ácido fórmico y 26,2 mg de tetrakis(trifenilfosfina) paladio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

[0172] Etapa B: A una solución de 61 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil)- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 2 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,32 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-O-(2",3"-L-ramnopiranosil-di-O-metil- β)-avermectina B1.

* Ejemplo 5: Monosacárido de 4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P3 6)

[0173] Etapa A: A una solución de 100 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (producto de la Etapa B del Ejemplo 3) en 2,7 ml de diclorometano en atmósfera de argón se añaden 23 μ l de clorometil éter y 207 μ l de base de Hünig y la mezcla se agita a 35°C durante 20 horas. A continuación, se añaden 14 μ l de clorometil éter y 123 μ l de base de Hünig y la mezcla se agita a 35°C durante 5 horas adicionales. La mezcla se vierte en agua con hielo, y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil) avermectina B1.

[0174] Etapa B: A una solución de 80 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 2,5 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,40 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- β -L-ramnopiranosil)-avermectina B1.

* Ejemplo 6: Monosacárido de 4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P4.6)

[0175] Etapa A: A una solución de 100 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 (producto de la Etapa A del Ejemplo 4) en 2,7 ml de diclorometano en atmósfera de argón se añaden 11 μ l de clorometil éter y 103 μ l de base de Hünig y la mezcla se agita a 35°C durante 15 horas. A continuación, se añaden 11 μ l de clorometil éter y 103 μ l de base de Hünig y la mezcla se agita a 35°C durante 5 horas adicionales. La mezcla se vierte en agua con hielo, y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil) avermectina B1.

[0176] Etapa B: A una solución de 78 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- α -L-ramnopiranosil)-avermectina B1 en 2,5 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,39 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo el monosacárido de 4'-O-(4"-O-metoximetil-2",3"-di-O-metil- α -L ramnopiranosil)-avermectina B1.

Ejemplo 7: Monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil- β -L-talopiranosil)-

avermectina B1 (Tabla P9.4)

[0177] Etapa A: Se agita una solución de 1,61 g de monosacárido de 5-OTBDMS-avermectina B1, 801 mg de 1-S-fenil-4,6-didesoxi-4-aliloxicarbonilo(metil)amino-2,3-di-O-metil-β-L-talopiranosido y 2 g de tamices moleculares triturados (4 Å) en 35 ml de diclorometano anhidro bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfría hasta -40°C, se añaden 860 mg de N-yodo-succinimida y 36 µl de ácido trifluorosulfónico. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta -10°C y se inactiva después de agitar durante 5 h mediante la adición de 0,42 ml de base de Hünig y se diluye con 50 ml de diclorometano. La solución de diclorometano se filtra, se lava con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1 y monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1.

[0178] Etapa B: A una solución de 58 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1 en 2 ml de tetrahydrofurano bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 0,34 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahydrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1.

Ejemplo 8: Monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-metilamino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P9.2)

[0179] A una solución de 58 mg de monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1 (producto de la Etapa B del Ejemplo 7) en 7 ml de tetrahydrofurano se añaden bajo atmósfera de argón en 3 porciones cada vez 6,7 mg de trifenilfosfina, 12 µl de ácido fórmico, 10 mg de tetraquis (trifenilfosfina) paladio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 69 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-metilamino-2",3"-di-O-metil-β-L-talopiranosil)-avermectina B1.

* Ejemplo 9: Monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1 (Tabla P10.8)

[0180] A una solución de 240 mg de monosacárido de 5-OTBDMS-4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil) avermectina B1 (producto de la Etapa A del Ejemplo 7) en 7,5 ml de tetrahydrofurano en atmósfera de argón a temperatura ambiente se añaden 1,15 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahydrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añaden 0,23 ml de la solución madre de HF-piridina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1.

Ejemplo 10: Monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-metilamino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1 (Tabla 10.2)

[0181] A una solución de 232 mg de monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-aliloxicarbonil(metil)amino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1 (producto del Ejemplo 9) en 26 ml de tetrahydrofurano se añaden bajo atmósfera de argón en 3 porciones cada vez 26,8 mg de trifenilfosfina, 50 µl de ácido fórmico, 40,4 mg de tetraquis (trifenilfosfina) paladio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtra, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo para proporcionar monosacárido de 4'-O-(4",6"-didesoxi-4"-metilamino-2",3"-di-O-metil-α-L-talopiranosil)-avermectina B1.

* Ejemplo 11: 2"-(R)-metil-3"-epi-avermectina B 1 (Tabla P13.1)

5 **[0182] Etapa A:** A una solución de 400 mg de 4"-oxo-5-O-TBDMS-avermectina B1 en 2,6 ml de tolueno se añaden 420 µl de etildiisopropilamina y 500 µl de trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante tres días, después se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se lava con ácido cítrico acuoso 1 N y, posteriormente, con bicarbonato de sodio acuoso 1 N, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. El residuo se puede purificar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano para dar 4"-O-TIPS-3",4"-deshidro-5-O-TBDMS-avermectina B1. Alternativamente, el producto crudo se puede utilizar para la Etapa B sin purificación cromatográfica.

15 **[0183] Etapa B:** El producto en bruto que contiene 4"-O-TIPS-3",4"-deshidro-5-O-TBDMS-avermectina B1 de la Etapa A se disuelve en una mezcla de 3 ml de acetato de etilo y 3 ml bicarbonato de sodio acuoso 1N. Se añaden 100 mg de ácido 3-cloro-perbenzoico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos días. A continuación, se separan las fases orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano produce 4"-oxo-2",3"-deshidro-5-O-TBDMS-avermectina B1.

20 **[0184] Etapa C:** A una suspensión de 83 mg de complejo de dimetilsulfuro y bromuro de cobre (I) en 3 ml de éter anhidro se añaden 500 µl de una solución 1,6 M de metil litio en éter a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añade una solución de 200 mg de 4"-oxo-2",3"-deshidro-5-O-TBDMS-avermectina B1 en 2 ml de éter. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa 2M de cloruro de amonio, el pH del cual ha sido ajustado a 8 por adición de hidróxido de amonio 2 M. Las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de de etilo y hexano proporciona 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-oxo-5-O-TBDMS-avermectina B1.

25 **[0185] Etapa D:** Se disuelven 300 mg de 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-oxo-5-O-TBDMS-avermectina B1 en 10 ml de etanol y se añaden 34 mg de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, se añade cloruro de amonio acuoso, y la mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo se puede purificar para dar la 2"-(R)-metil-3"-epi-5-O-TBDMS-avermectina B1 pura. Alternativamente, el producto crudo se puede utilizar para la etapa E sin purificación cromatográfica.

30 **[0186] Etapa E:** El producto en bruto que contiene 2"(R) -metil-3"-epi-5-O-TBDMS-avermectina B1 de la etapa D se disuelve en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 3 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. A continuación, la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano para dar 2"-(R)-metil-3"-epi-avermectina B 1 (Tabla P13.1).

Ejemplo 12: 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-desoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B1 (Tabla P13.4)

45 **[0187]** Se disuelven 1,25 g de 2"(R)-metil-3"-epi-4"-oxo-5-O-TBDMS-avermectina B1 (producto de la Etapa C del Ejemplo 11) en 8 ml de acetato de etilo. Se añaden 1 ml de heptametildisilazano y 180 mg de cloruro de zinc, y la mezcla se agita a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, se añaden entonces 150 mg de borohidruro de sodio en 2 ml de etanol. A continuación, se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente. Después de 40 minutos, se añade 4 ml de ácido acético acuoso al 10%. Después de agitar durante otros 5 minutos, la mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en 25 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 6,5 ml de una solución madre, que se prepara a partir de 250 g de 70% HF-piridina, 275 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa es extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y los disolventes se separan por destilación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano para dar 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-4-desoxi"-(S)-metilamino-avermectina B1 (Tabla P13.4).

Ejemplo 13: 2"-(R) -metil-3"-epi-4"-desoxi-4"-(S)-(acetil-metil-amino) -avermectina B₁ (Tabla P13.12)

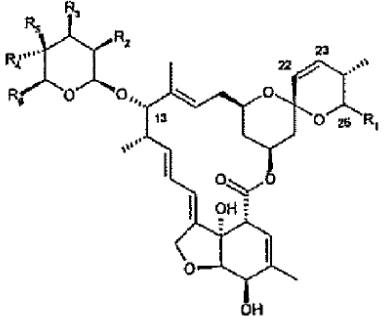
60 **[0188]** Se disuelven 225 mg de 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-desoxi-4"-(S)-metilamino-avermectina B₁ (Ejemplo 12) en una mezcla de 2,5 ml de acetato de etilo y 2,5 ml de bicarbonato de sodio acuoso 1N. Se añaden 50 µl de cloruro de acetilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y hexano proporciona 2"-(R)-metil-3"-epi-4"-desoxi-4"-(S)-(acetil-metil-amino)-avermectina B₁ (Tabla P13.12).

[0189] Los otros compuestos de las tablas P1-P19 se pueden preparar como se describe en los ejemplos anteriores, o por procedimientos generales publicados en la literatura conocida por la persona experta en la técnica. Los números después de los tiempos de retención en las tablas P1-P19 indican cuál de los procedimientos descritos anteriormente se utiliza para la separación cromatográfica:

1) Procedimiento A, 2) Procedimiento B, 3) Procedimiento C, 4) Procedimiento D, 5) Procedimiento E, 6) Procedimiento F

[0190] Los compuestos indicados con * no están dentro del alcance de la invención.

Tabla P1: Un compuesto de fórmula

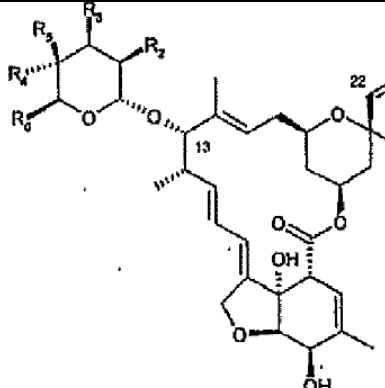


(I-1a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P1.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	8,14 ³⁾	-
*	P1.2	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	11,39 ⁴⁾	-
*	P1.3	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	9,92 ⁵⁾	-
*	P1.4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	9,83 ⁵⁾	-

Tabla P2: Un compuesto de fórmula

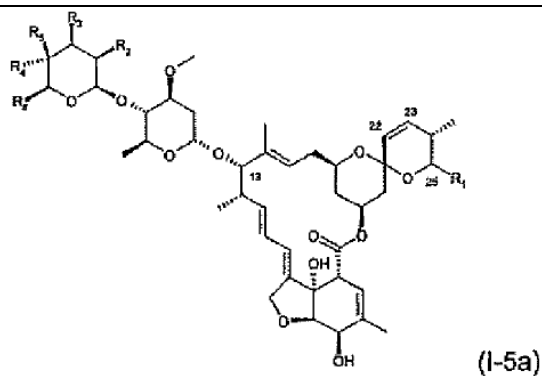


(I-1b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P2.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	10,13 ⁵⁾	-
*	P2.2	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	12,81 ⁴⁾	-
*	P2.3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	9,39 ⁶⁾	-

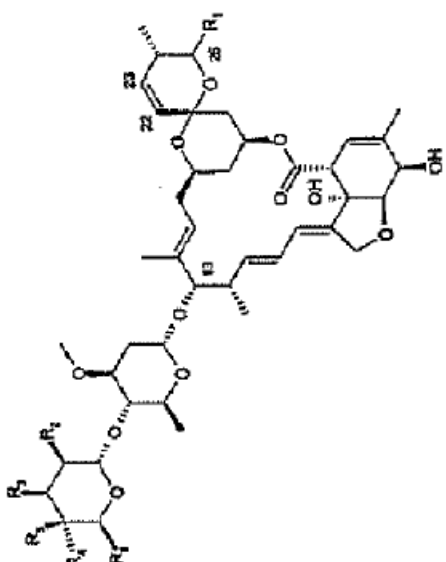
Tabla P3: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

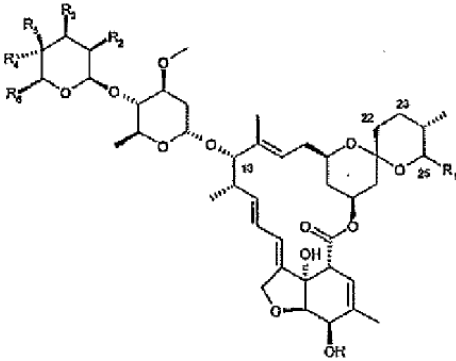
		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P3.1	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	9,30 ²⁾	-
*	P3.2	OCH ₃	OCH ₃	O	H	CH ₃	11,56 ²⁾	-
*	P3.3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	11,51 ²⁾	10,68
*	P3.4	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	13,36 ²⁾	-
*	P3.5	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	11,09 ³⁾	-
*	P3.6	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	11,76 ²⁾	-
*	P3.7	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	10,39 ²⁾	-
*	P3.8	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ -CH ₃		CH ₃	9,65 ¹⁾	-
*	P3.9	OCH ₃	OCH ₃	=N-OH		CH ₃	7,60 ¹⁾	-

Tabla P4: Un compuesto de fórmula

									(I-5b)	
		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)			
							B1a	B1a		
*	P4.1	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	10,20 ⁴⁾	-		
*	P4.2	OCH ₃	OCH ₃	O	H	CH ₃	12,28 ²⁾	-		
*	P4.3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	B1a	B1a		
*	P4.4	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12,35 ⁵⁾	-		
*	P4.5	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	13,79 ²⁾	-		
*	P4.6	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	11,63 ⁶⁾	-		
*	P4.7	OC(O)OCH ₂ - CH=CH ₂	OC(O)OCH ₂ - CH=CH ₂	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12,51 ²⁾	-		
*	P4.8	OH	OH	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	14,24 ⁴⁾	-		
*	P4.9	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	9,01 ³⁾	-		
*	P4.10	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	12,86 ⁴⁾	12,34 ⁴⁾		
*	P4.11	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	11,59 ²⁾	-		
*	P4.12	OCH ₃	OCH ₃	=N-OH	CH ₃	CH ₃	8,43 ¹⁾	-		
*	P4.13	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	10,22 ¹⁾	-		
*	P4.14	CH ₃	OCH ₃	=N-OC(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	8,74 ¹⁾	-		
*				=N-OH	CH ₃	CH ₃	10,41 ¹⁾	-		

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

Tabla P5: Un compuesto de fórmula

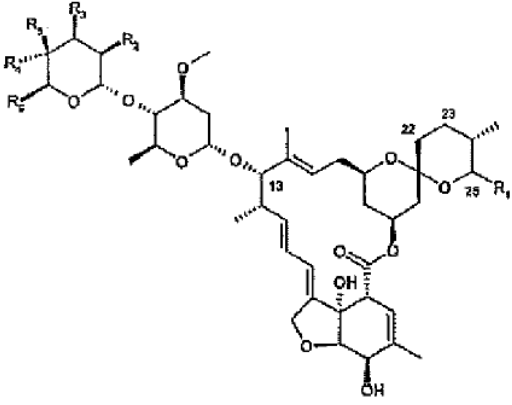


(I-6a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
	P5.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	12,84 ²⁾	-

Tabla P6: Un compuesto de fórmula

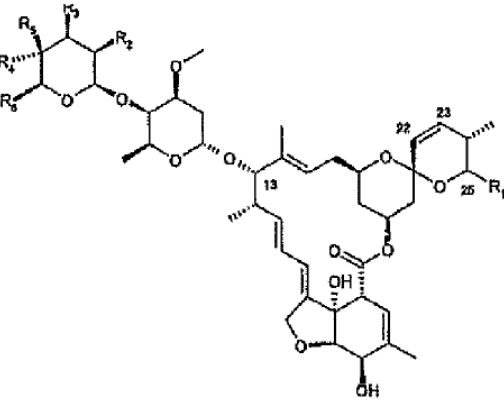


(I-6b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
	P6.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	13,43 ²⁾	-

Tabla P7: Un compuesto de fórmula



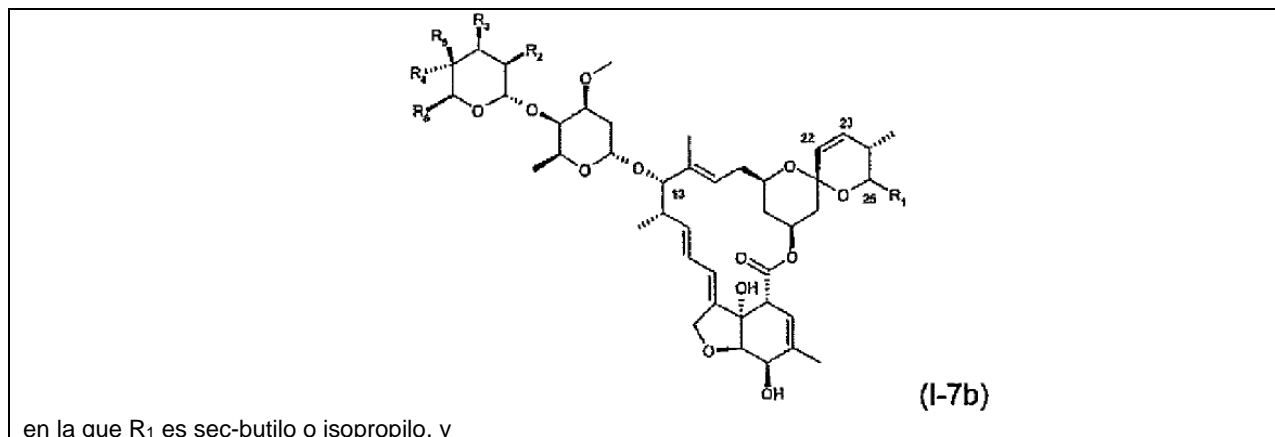
(I-7a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	

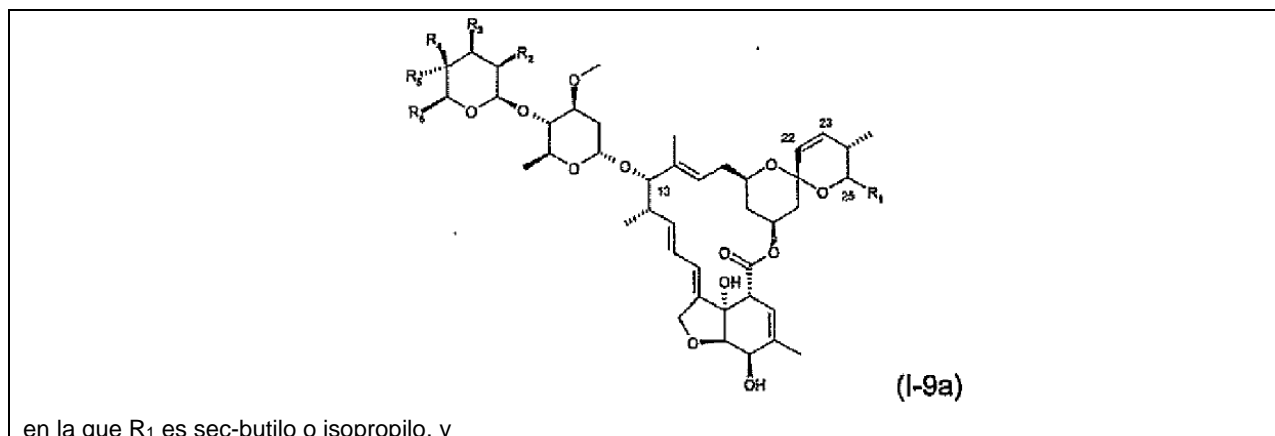
*							B1a	B1b
	P7.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	11,04 ⁴⁾	-

Tabla P8: Un compuesto de fórmula



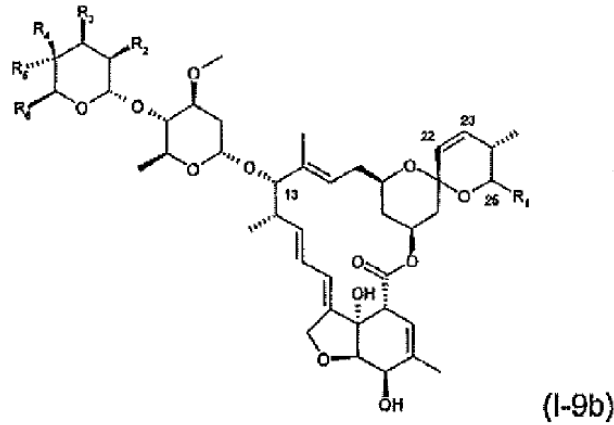
*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
	P8.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	10,88 ²⁾	-

Tabla P9: Un compuesto de fórmula



*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P9.1	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	7,85 ⁴⁾	-
	P9.2	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃	4,53 ²⁾	-
	P9.3	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃	6,85 ¹⁾	-
	P9.4	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	CH ₃	8,21 ¹⁾	-
*	P9.5	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	12,77 ²⁾	-

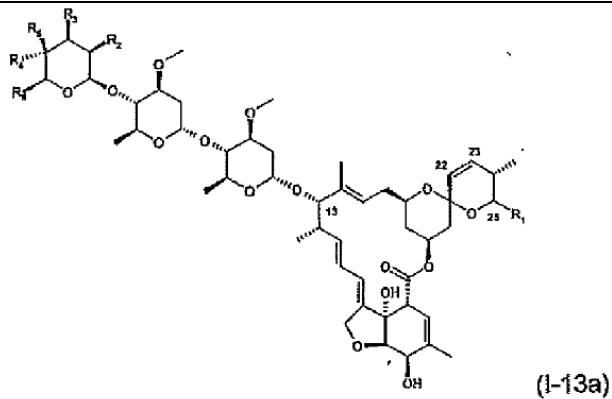
Tabla P10: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P10.1	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	8,42 ⁽¹⁾	-
	P10.2	OCH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃	10,81 ⁽²⁾	-
	P10.3	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	3,47 ⁽¹⁾	-
	P10.4	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C ₂ H ₅	H	CH ₃	3,75 ⁽¹⁾	-
	P10.5	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃	11,28 ⁽²⁾	-
*	P10.6	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	11,27 ⁽²⁾	-
	P10.7	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃	12,80 ⁽²⁾	-
*	P10.8	OCH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	133,48 ⁽²⁾	-
*	P10.9	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	12,07 ⁽⁵⁾	11,79
*	P10.10	CH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	12,35 ⁽⁵⁾	11,79
	P10.11	OCH ₃	OCH ₃	NH ₂	CH ₃	CH ₃	5,89 ⁽²⁾	
	P10.12	OCH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	11,41 ⁽²⁾	

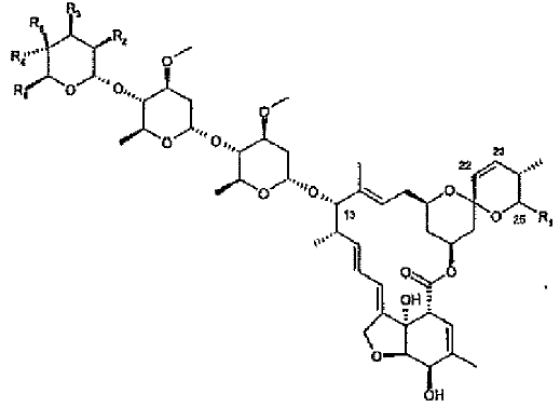
Tabla P11: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P11.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	9,11 ⁽¹⁾	8,54
*	P11.2	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	12,66 ⁽⁵⁾	

Tabla P12: Un compuesto de fórmula

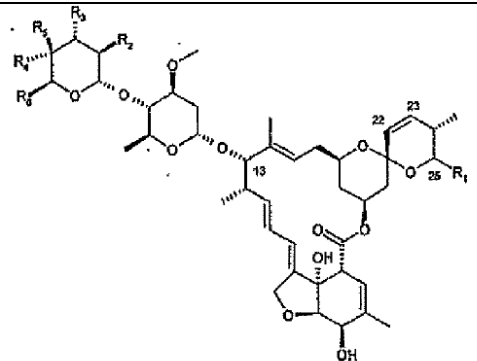


(I-13b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)		
						B1a	B1b	
*	P12.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	13,39 ⁵⁾	-
*	P12.2	OCH ₃	OCH ₃	OC(O)CH ₃	H	CH ₃	13,37 ⁵⁾	-
*	P11.2	OC(O)OCH ₂ CH=CH ₂	OC(O)OCH ₂ CH=CH ₂	OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	14,76 ⁵⁾	-

Tabla P13: Un compuesto de fórmula

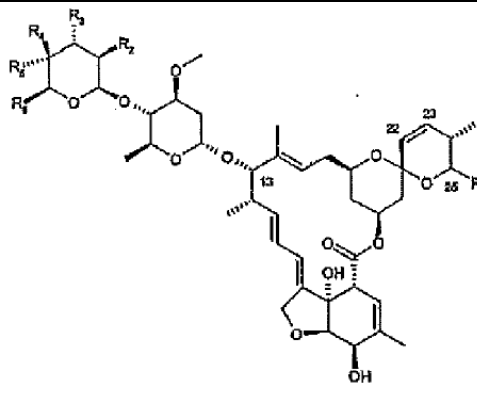


(I-25b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)		
						B1a	B1b	
*	P13.1	CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	9,54 ³⁾	-
*	P13.2	CH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	10,41 ³⁾	-
	P13.3	CH ₃	OCH ₃	NH ₂	H	CH ₃	5,15 ³⁾	-
	P13.4	CH ₃	OCH ₃	NHCH ₃	H	CH ₃	5,19 ²⁾	4,78 ²⁾
	P13.5	CH ₃	OCH ₃	NHOH	H	CH ₃	6,24 ³⁾	-
	P13.6	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	4,99 ⁵⁾	-
	P13.7	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)H	H	CH ₃	9,56 ³⁾	-
	P13.8	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H	CH ₃	9,39 ³⁾	-
*	P13.9	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	10,40 ³⁾	-
	P13.10	CH ₃	OCH ₃	NHC(O)OCH ₃	H	CH ₃	9,72 ²⁾	-
	P13.11	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)H	H	CH ₃	11,84 ²⁾	11,09 ²⁾
	P13.12	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₃	H	CH ₃	10,74 ³⁾	-
*	P13.13	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	10,90 ³⁾	-
	P13.14	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)C(O)OCH ₃	H	CH ₃	12,65 ³⁾	-
*	P13.15	CH ₃	OCH ₃	N(CH ₃)CH ₂ CN	H	CH ₃	13,38 ²⁾	13,00 ²⁾
*	P13.16	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	12,25 ⁵⁾	-
*	P13.17	CH ₃	OCH ₃	=N-OH		CH ₃	11,33 ³⁾	-
*	P13.18	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	10,89 ²⁾	-

Tabla P14: Un compuesto de fórmula

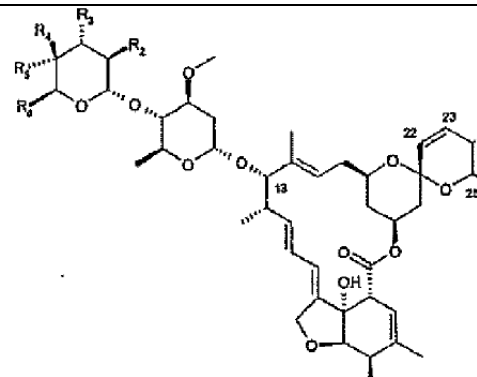


(I-27a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P14.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	11,57 ²⁾	10,74

Tabla P15: Un compuesto de fórmula

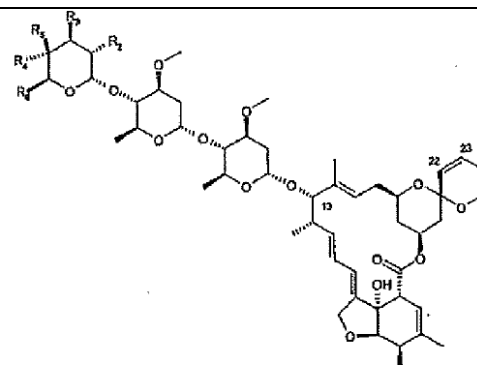


(I-27b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P15.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	8,86 ¹⁾	-
*	P15.2	CH ₃	OCH ₃	OH	H	CH ₃	11,42 ²⁾	-
*	P15.2	CH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	11,88 ⁵⁾	-

Tabla P16: Un compuesto de fórmula

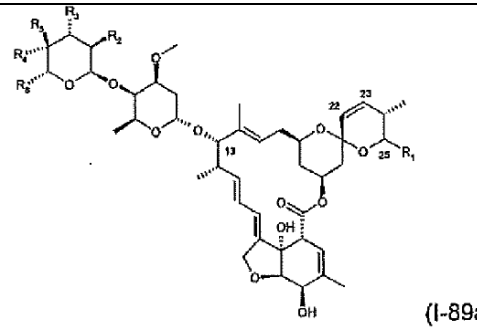


(I-53b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P16.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	10,30 ⁵⁾	-

Tabla P17: Un compuesto de fórmula

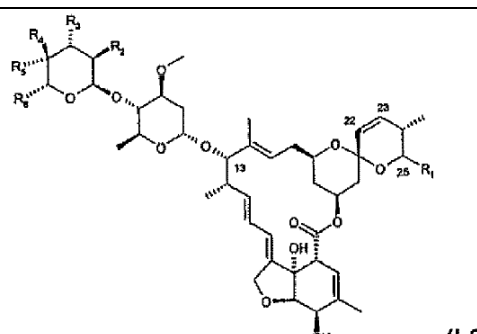


(I-89a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P17.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	9,79 ²⁾	9,02

Tabla P18: Un compuesto de fórmula

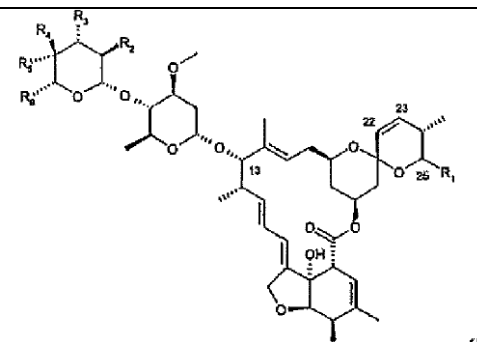


(I-91a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P18.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃	11,79 ²⁾	11,03

Tabla P19: Un compuesto de fórmula



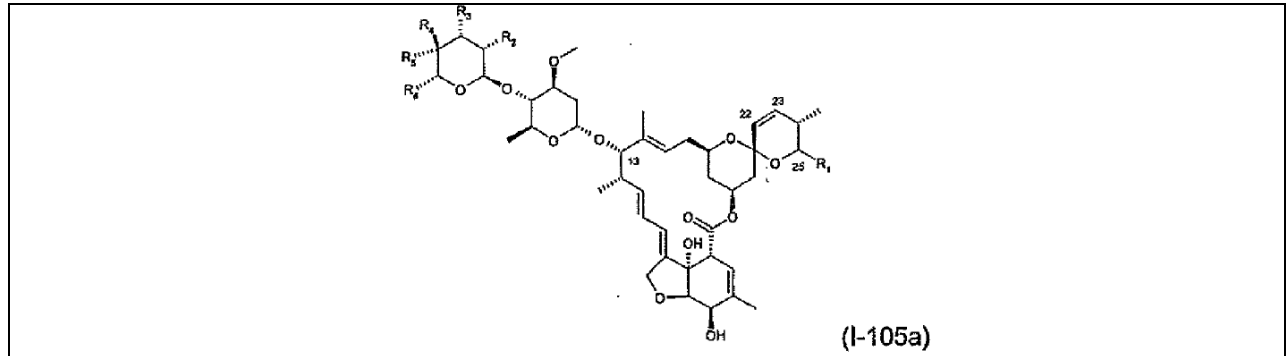
(I-91b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P19.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃	11,79 ²⁾	11,03

*							B1a	B1b
	P19.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃	12,53 ²⁾	-

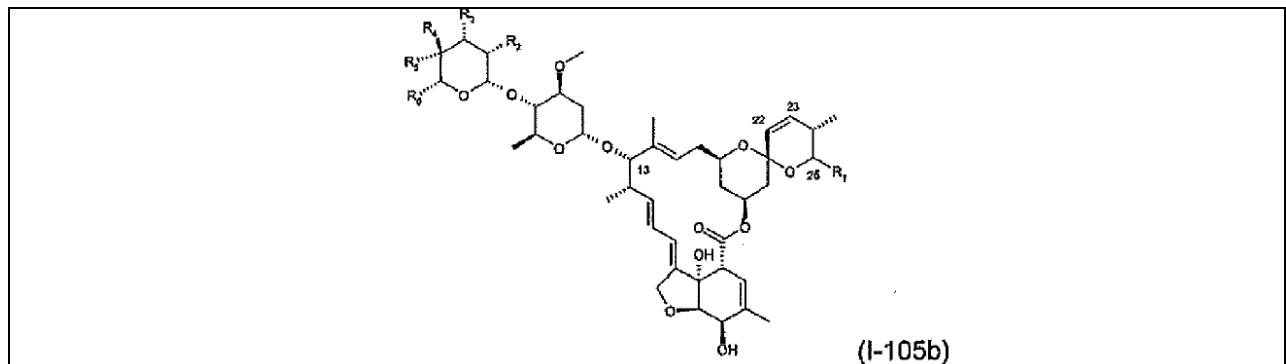
Tabla P20: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P20.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	10,76 ²⁾	-
*	P20.2	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃	7,93 ¹⁾	

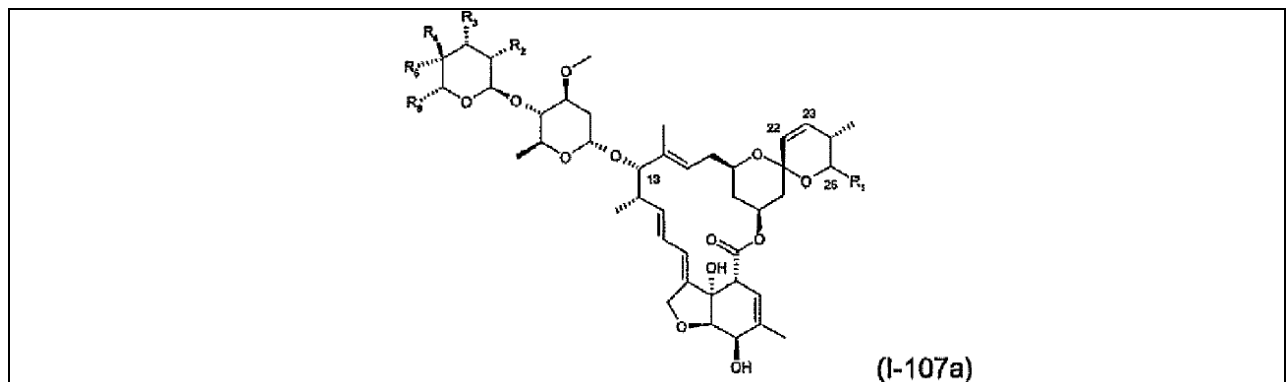
Tabla P21: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P21.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	11,02 ²⁾	-
*	P21.2	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	12,98 ²⁾	-
*	P21.3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OCH ₃	7,99 ¹⁾	-

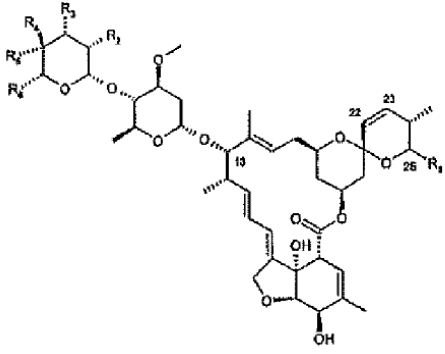
Tabla P22: Un compuesto de fórmula



en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*	P22.1	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	B1a	B1b
							11,01 ²⁾	-

Tabla P23: Un compuesto de fórmula

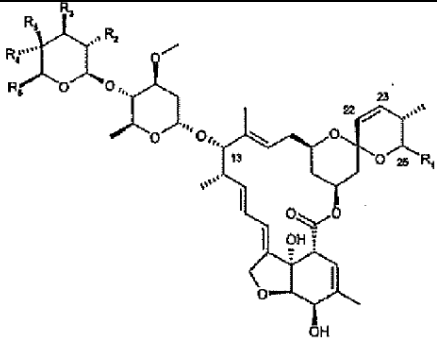


(I-107b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*	P23.1	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	B1a	B1b
							12,08 ²⁾	-

Tabla P24: Un compuesto de fórmula

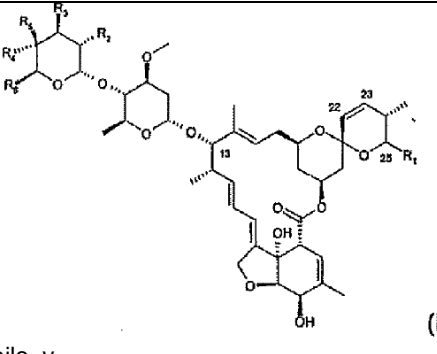


(I-45a)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*	P24.1	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	B1a	B1b
							8,18 ¹⁾	-

Tabla P25: Un compuesto de fórmula



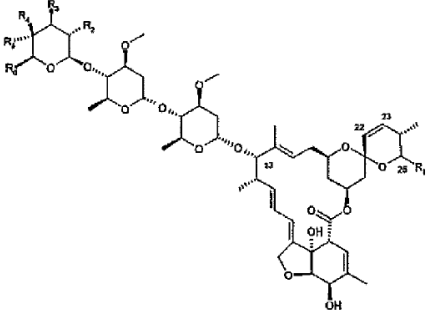
(I-45b)

en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo, y

*	P25.1	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b

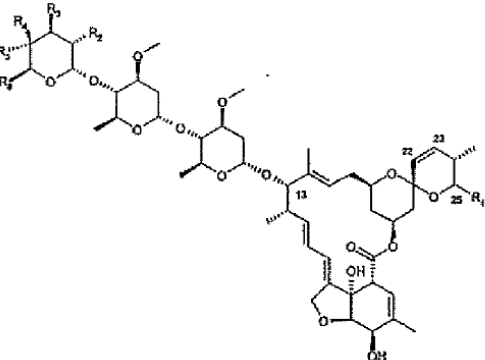
*	P25.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	8,43 ¹⁾	-
---	-------	------------------	------------------	------------------	---	---	--------------------	---

Tabla P26: Un compuesto de fórmula

								
en la que R ₁ es sec-butilo o isopropilo, y								
		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P26.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	11,95 ²⁾	11,22

5

Tabla P27: Un compuesto de fórmula

								
en la que R ₁ es sec-butilo o isopropilo, y								
		R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Tiempo de retención (min)	
							B1a	B1b
*	P27.1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	12,10 ²⁾	-

Ejemplos biológicos:

10 Ejemplo B1: Actividad contra *Spodoptera littoralis*

[0191] Se pulverizan plantas de soja jóvenes con una solución madre de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo, y después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, se pueblan con 10 orugas de la primera fase de *Spodoptera littoralis* y se introducen en un recipiente de plástico. 3 días más tarde, se determinan la reducción en la población en porcentaje y la reducción en el daño por alimentación en porcentaje (% de actividad) comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación entre las plantas tratadas y la no tratadas.

[0192] En esta prueba, los compuestos de fórmulas (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P3.3, P4.3, P7.1, P8.1, P10.9, P10.10, P12.1, P13.2, P13.4, P13.6, P13.7, P13.9, P13.11, P13.12, P13.13, P13.14, P13.15, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

Ejemplo B2 Actividad contra *Spodoptera littoralis*, sistémica:

25 [0193] Se colocan plántulas de maíz en la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de 6 días, las hojas se cortan, se colocan sobre papel de filtro húmedo en una placa Petri y se pueblan con 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* de la fase L₁. 4 días más tarde, se determina la reducción de la población en porcentaje (% de actividad) comparando el número de orugas muertas entre las plantas tratadas y no tratadas.

[0194] En esta prueba, los compuestos de fórmulas (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P2.3, P8.1, P10.9, P13.4, P13.6, P13.7, P13.9, y P13.16 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

5

Ejemplo B3 Actividad contra *Heliothis virescens*

[0195] Se colocan 35 huevos de 0 a 24 horas de vida de *Heliothis virescens* sobre papel de filtro en una placa de Petri sobre una capa de alimentación sintética. A continuación, se pipetea 0,8 ml de la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto activo sobre los papeles de filtro. La evaluación se lleva a cabo después de 6 días. Se determina la reducción en la población en porcentaje (% de actividad) comparando el número de huevos y larvas muertos en los papeles de filtro tratados y no tratados.

10

[0196] En esta prueba, los compuestos de fórmulas (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P2.2, P3.3, P3.5, P4.3, P4.5, P7.1, P8.1, P10.9, P10.10, P11.2, P12.1, P13.2, P13.4, P13.6, P13.7, P13.9, P13.11, P13.12, P13.13, P13.14, P13.15, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

15

Ejemplo B4 Actividad contra orugas de *Plutella xylostella*

20

[0197] Se pulverizan plantas de col jóvenes con una solución madre de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, las plantas de col se pueblan con 10 orugas de la tercera fase de *Plutella xylostella* y se introducen en un recipiente de plástico. La evaluación se lleva a cabo después de 3 días. Se determinan la reducción en la población en porcentaje y la reducción en el daño por alimentación en porcentaje (% de actividad) comparando el número de orugas muertas y el daño por alimentación en las plantas tratadas y no tratadas.

25

[0198] En esta prueba, los compuestos de fórmulas (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P3.3, P3.5, P4.3, P4.5, P7.1, P8.1, P10.9, P10.10, P11.2, P12.1, P13.2, P13.4, P13.6, P13.7, P13.9, P13.11, P13.12, P13.13, P13.14, P13.15, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

30

Ejemplo B5 Actividad contra *Frankliniella occidentalis*

[0199] En placas de Petri, se colocan los discos de las hojas de judía sobre agar y se pulverizan con la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto activo en una cámara de pulverización. Las hojas se pueblan a continuación con una población mixta de *Frankliniella occidentalis*. La evaluación se lleva a cabo después de 10 días. La reducción en porcentaje (% de actividad) se determina comparando la población en las hojas tratadas con la de las hojas no tratadas.

35

[0200] En esta prueba, los compuestos de fórmulas (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P2.2, P3.3, P3.5, P4.3, P4.5, P7.1, P8.1, P10.9, P10.10, P11.2, P12.1, P13.0,2, P13.4, P13.6, P13.7, P13.9, P13.11, P13.12, P13.13, P13.14, P13.15, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

40

Ejemplo B6 Actividad contra *Diabrotica balteata*

45

[0201] Se pulverizan plántulas de maíz con una solución madre de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo y, después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, se pueblan con 10 larvas de la segunda fase de *Diabrotica balteata* y, a continuación se introducen en un recipiente de plástico. Después de 6 días, se determina la reducción en la población en porcentaje (% de actividad) comparando las larvas muertas entre las plantas tratadas y las no tratadas.

50

[0202] En esta prueba, los compuestos de fórmula (I) muestran una buena actividad, en particular, los compuestos P3.3, P10.9, P10.10, P11.2, P13.2, P13.6, P13.9, P13.11, P13.12, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

55

Ejemplo B7 Actividad contra *Tetranychus urticae*

[0203] Se pueblan plantas de judía jóvenes con una población mixta de *Tetranychus urticae* y, después de 1 día, se pulverizan con una solución madre de pulverización en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo, se incuban a 25°C durante 6 días y después se evalúan. Se determina la reducción en la población en porcentaje (% de actividad) comparando el número de huevos, larvas y adultos muertos en las plantas tratadas y no tratadas.

60

[0204] En esta prueba, los compuestos de fórmula (I) muestran buena actividad. En particular, los compuestos P1.1, P1.4, P2.1, P2.2, P2.3, P3.3, P3.5, P4.3, P4.5, P7.1, P8.1, P10.9, P10.10, P11.2, P12.1, P13.2, P13.4, P13.6, P13.7,

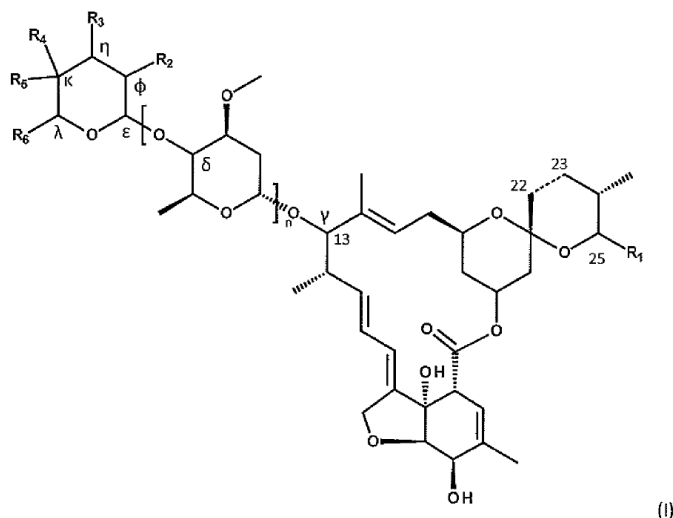
65

ES 2 644 418 T3

P13.9, P13.11, P13.12, P13.13, P13.14, P13.15, P13.16, y P15.3 llevan a cabo una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 indicado con una línea discontinua es un enlace sencillo o doble, los símbolos δ , ϵ , ϕ , η , κ , λ y γ representan que la configuración del átomo de carbono correspondiente puede ser (S) o (R).

n es 0, 1 ó 2,

R_1 representa un grupo alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ o alqueno C₂-C₁₂,

R_2 representa R_{15} , $R_{15}O$, $R_{16}OC(=O)O^-$;

R_3 representa $R_{15}O$ o $R_{16}OC(=O)O^-$;

R_4 representa $R_{16}R_{17}N$, $R_{16}(NC)N$, $R_{16}(R_{17}O)N$, $R_{16}C(=O)R_{17}N$, $R_{16}C(=O)(OR_{17})N$, $R_{15}OC(=O)R_{17}N$, $R_{15}OC(=O)(OR_{17})N$, $R_{15}SO_2R_{17}N$, $R_{16}R_{17}NO$, $R_{16}(NC)NO$, $(R_{16}R_{17}C=)NO$, $R_{16}C(=O)R_{17}NO$, $R_{18}R_{19}N-R_{17}N$, $R_{18}(NC)N-R_{17}N$, $R_{18}(R_{19}O)N-R_{17}N$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)-O$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)R_{17}N$, o un grupo $R_{18}R_{19}N-SO_2R_{17}N$;

R_5 representa hidrógeno, un hidrocarbilo o R_4 y R_5 representan juntos =O, =NR₉ o =CR₁₀R₁₁, y

R_6 representa R_{16} , $R_{16}OCH_2$, $R_{16}C(=O)OCH_2$, $R_{15}OC(=O)OCH_2$, $R_{16}C(=S)OCH_2$, $R_{16}SCH_2$, $R_{16}C(=O)SCH_2$, $R_{16}C(=S)SCH_2$, $R_{16}R_{17}NCH_2$, $R_{16}(NC)NCH_2$, $R_{16}(R_{17}O)NCH_2$, $R_{16}C(=O)NR_{17}CH_2$, $R_{16}C(=O)N(OR_{17})CH_2$, $R_{15}OC(=O)NR_{17}CH_2$, $R_{15}OC(=O)N(OR_{17})CH_2$, $R_{15}SO_2NR_{17}CH_2$, $R_{16}R_{17}NOCH_2$, $R_{16}(NC)NOCH_2$, $R_{16}(R_{17}O)NOCH_2$, $R_{16}C(=O)NR_{17}OCH_2$, $R_{18}R_{19}N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}(NC)N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}(R_{19}O)N-NR_{17}CH_2$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)-OCH_2$, $R_{18}R_{19}N-C(=O)NR_{17}CH_2$, o un grupo $R_{18}R_{19}N-SO_2NR_{17}CH_2$;

en los que

R_7 y R_8 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆,

R_9 representa un hidrógeno, o un grupo R_2 ,

R_{10} y R_{11} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, ciano, formilo, C(O)OR₁₂, C(O)NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, o un grupo heteroarilo,

R_{15} representa alquilo C₁-C₆, y

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} , R_{17} , R_{18} y R_{19} representan, independientemente entre sí, hidrógeno o

R_{15} o R_{16} y R_{17} , o R_{18} y R_{19} , conjuntamente representan, independientemente entre sí, un anillo de tres a diez miembros, que contiene opcionalmente heteroátomos;

y si es apropiado, un isómero E/Z y/o diastereoisómero y/o tautómero del compuesto de fórmula (I), en cada caso en forma libre o en forma de sal.

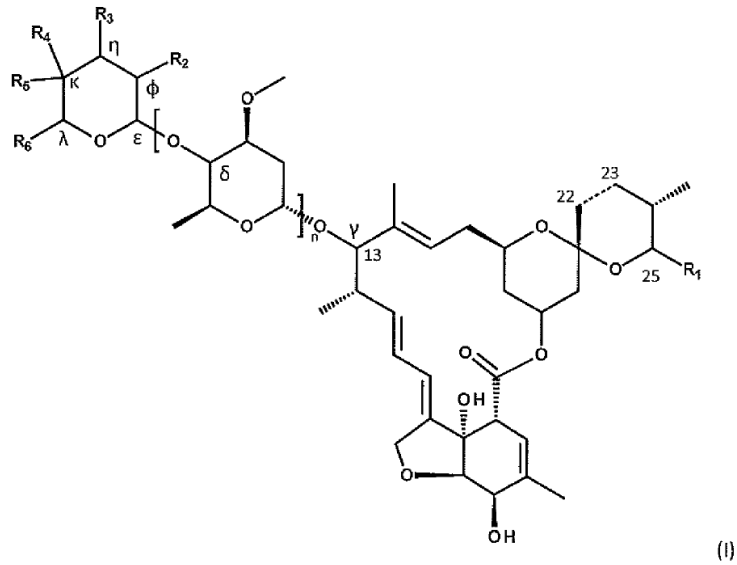
2. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

5

10

15

20



(I)

25

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definen en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

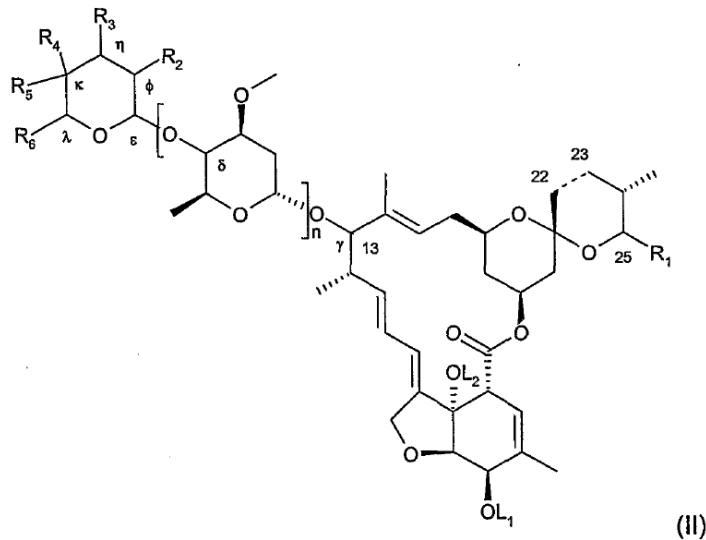
(i) llevar a cabo una reacción de glicosilación en el grupo hidroxilo en la posición 13, 4' o 4'' (n es 0, 1 ó 2, respectivamente) de la estructura de mectina usando un tetrahidropirano activado con los sustituyentes R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ para producir un compuesto de fórmula (II)

30

35

40

45



(II)

50

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definen en la reivindicación 1, L₁ es un grupo protector y L₂ es hidrógeno o un grupo protector; y o bien

(ii) eliminar los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, para producir un compuesto de fórmula (I), o bien

(iii) llevar a cabo reacciones en uno o más de los grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ para modificar el grupo y a continuación eliminar los grupos protectores L₁ y L₂, si es el caso, para dar un compuesto de fórmula (I).

3. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)

60

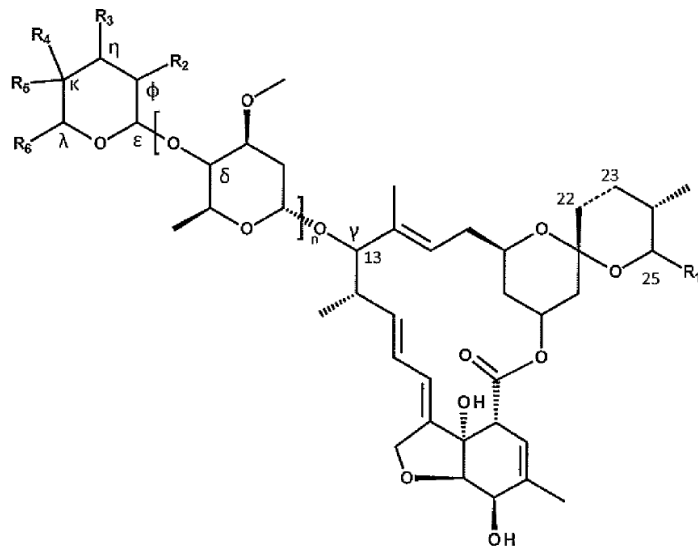
65

5

10

15

20



(I)

en la que R₁, R₄, R₅ y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definen en la reivindicación 1, n es 0 o 1, y R₂ es R₁₅ tal como se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

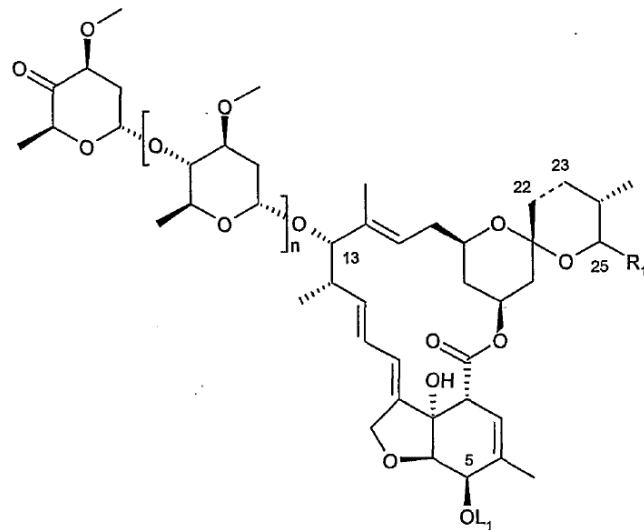
25 (i) oxidar el grupo hidroxilo en la posición 4' o 4'' para producir un oxocompuesto de fórmula (III),

30

35

40

45



(III)

en la que R₁ y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 son como se definen en la reivindicación 1, n es 0 o 1, y L₁ es un grupo protector, y

50 (iii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con una base y un compuesto de trialquilsililo para formar un enolato,

(iv) oxidar el enolato a una enona de fórmula (IV),

55

60

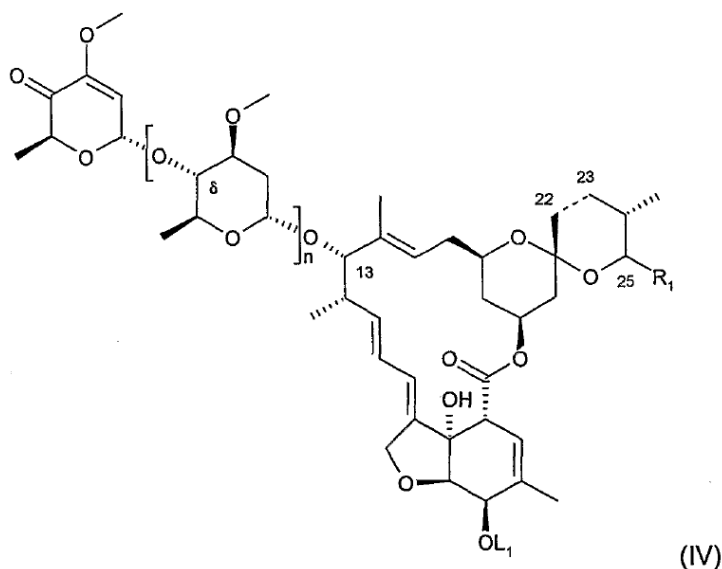
65

5

10

15

20



25 en la que R_1 y el enlace entre los átomos carbono 22 y 23 son como se definen en la reivindicación 1, n es 0 o 1, y L_1 es un grupo protector

(v) añadir un reactivo organometálico que tiene un sustituyente R_2 a la enona, y

(vi) llevar a cabo reacciones en uno o más de los grupos R_2 , R_4 , R_5 para modificar el grupo y a continuación eliminar el grupo protector L_1 para producir un compuesto de fórmula (I).

30

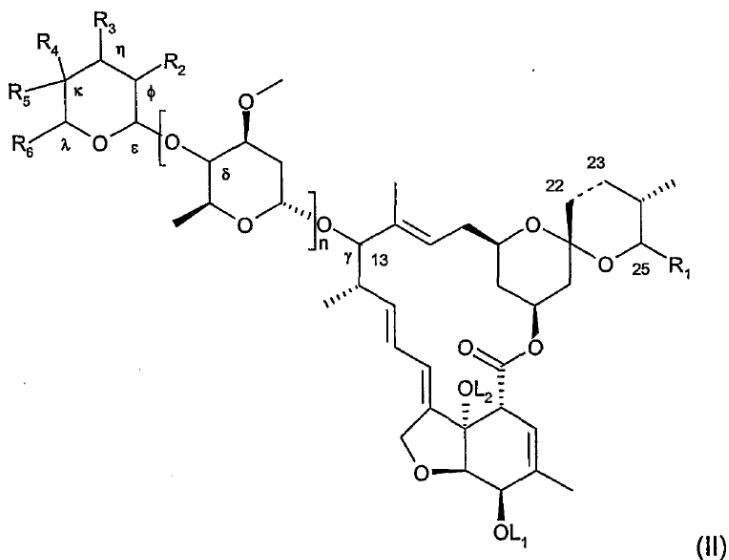
4. Compuesto de fórmula (II)

35

40

45

50



55

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 y n son como se definen en la reivindicación 1, L_1 es un grupo protector, y L_2 es hidrógeno o un grupo protector.

60

5. Composición plaguicida que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en la reivindicación 1 ó 4, respectivamente, como compuesto activo, y al menos un compuesto auxiliar.

6. Procedimiento para controlar plagas que comprende aplicar una composición definida en la reivindicación 5 a las plagas o su hábitat.

65

7. Procedimiento para preparar una composición definida en la reivindicación 1, que comprende mezclar íntimamente y/o moler al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en la reivindicación 1 ó 4,

respectivamente, como compuesto activo, con al menos un compuesto auxiliar.

8. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en la reivindicación 1 ó 4, respectivamente, para preparar una composición, tal como se define en la reivindicación 5.

5

9. Uso de una composición, tal como se define en la reivindicación 5, para el control de plagas.

10. Procedimiento para proteger el material de propagación de plantas que comprende tratar el material de propagación, o el lugar donde se planta el material de propagación, con una composición definida en la reivindicación 5.

10

11. Material de propagación de plantas resistente a las plagas que tiene adherido al mismo al menos un compuesto de la fórmula (I), o (II), tal como se definen en la reivindicación 1 o la reivindicación 4, respectivamente.

15