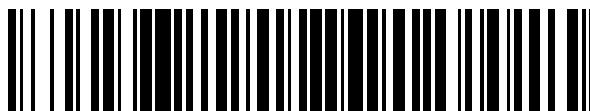


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 531**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/557** (2006.01)

**A01N 43/54** (2006.01)

**A01N 43/707** (2006.01)

**C07D 253/075** (2006.01)

**A01P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2014 PCT/EP2014/064352**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2014 E 14734844 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3019481**

54 Título: **Derivados de arilsulfuro y arilsulfóxido de seis miembros enlazados con C-N como agentes para combatir parásitos**

30 Prioridad:

**08.07.2013 EP 13175501**

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

**25.10.2019**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**ALIG, BERND;  
CEREZO-GALVEZ, SILVIA;  
FISCHER, REINER;  
KÖHLER, ADELINE;  
HAHN, JULIA JOHANNA;  
ILG, KERSTIN;  
LÖSEL, PETER;  
MALSAM, OLGA y  
PORTZ, DANIELA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 728 531 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 arilsulfuro y arilsulfóxido de seis miembros enlazados con C-N como agentes para combatir parásitos

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, a procedimientos para su preparación y su uso para combatir parásitos animales, entre las que se incluyen artrópodos y en particular insectos.

- 5 Las 2-aril-1,2,4-triazin-3,5-dionas (también denominadas 1-aril-6-azauracilos) ya se conocen en la literatura con efecto herbicida, antiprotozoario, antihelmíntico, antiinfectivo e insecticida, por ejemplo en los documentos WO 8600072, WO 9730980 y WO 2005/112941.

Los derivados del 3-triazolilfenilsulfuro parcialmente similares desde el punto de vista estructural con actividad insecticida, acaricida o nematocida se conocen además por el documento EP 1803712 A1.

- 10 Las 2-aril-1,2,4-triazin-3,5-ditionas se revelaron en el documento WO 9730980 como herbicidas. Las 6-aril-3-tioxo-5-(ti)oxo-1,2,4-triazinas se han revelado por ejemplo en los documentos WO 9959983 como herbicidas.

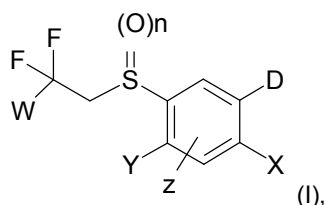
Las 1,3,5-triazin-2,4-dionas 1,3-disustituidas de la misma manera se han descrito por ejemplo en los documentos DE 2543497 y DE 2724673 con efecto insecticida.

- 15 Además se conocen distintos 1-aril- y 1-piridil-uracilos sustituidos que presentan un efecto fungicida (documento GB 2021098) o un efecto herbicida (documento DE 19528305) o que en general se han descrito como agentes para combatir parásitos (documento DE 19536842).

- 20 Los agentes fitosanitarios que también incluyen agentes para combatir parásitos, deben cumplir con muchas exigencias, por ejemplo en relación con la intensidad, la duración y el alcance de su efecto y su posible uso. Son importantes aspectos de la toxicidad, de la capacidad de combinarse con otros principios activos o adyuvantes de formulación así como el aspecto del dispendio que debe realizarse para la síntesis de un principio activo. Además se pueden producir resistencias. Por todas estas razones no puede considerarse finalizada la investigación de nuevos agentes fitosanitarios y existe en forma constante la necesidad de disponer de nuevos compuestos con propiedades mejoradas respecto de los compuestos conocidos, al menos en lo que respecta a distintos aspectos.

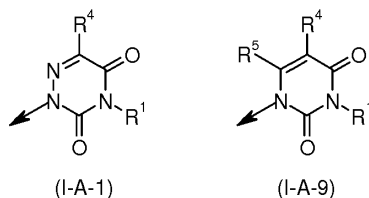
- 25 Objeto de la presente invención fue poner a disposición compuestos por medio de los cuales se amplía el espectro de los agentes para combatir parásitos en distintos aspectos.

El objetivo se cumple, así como otros objetivos que no se mencionan en forma explícita y que pueden derivarse o interpretarse del contexto aquí explicado, por medio de nuevos compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 30 D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9)



en la que el nitrógeno está unido con el hexa-anillo de acuerdo con la fórmula y la flecha indica la unión con esta hexa-anillo,

- 35 R<sup>1</sup> representa hidrógeno,  
o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)o piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno dado el caso mono-a trisustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor,
- 40

- cloro, cianoy pudiendo el átomo de N presente en piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) también estar presente como un óxido de N;  
o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), azetidínico, azolidínico, azinánico, oxetanilo, oxolanilo, oxanilo, tietanilo, tiolanilo, tianilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridizánico, piracínico, triacínico, tiazolilo, tiazadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno mono- a trisustituídos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfínico (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfínico (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilo también estar presente como un óxido de N;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o carboxilo;
- R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); donde R<sup>11</sup> en particular representa hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciclopropilo;
- W representa hidrógeno o flúor;
- n representa el número 0 o 1;
- X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano, amino, hidroxilo o nitro;
- Z representa hidrógeno.

Además, se descubrió que los nuevos compuestos de la fórmula (I) disponen de una buena eficacia como plaguicidas, por ejemplo contra artrópodos y en particular insectos y ácaros, además por regla general son muy bien tolerados por las plantas, en particular con respecto a las plantas de cultivo y/o disponen de propiedades toxicológicas y/o medioambientales favorables.

Los sustituyentes o intervalos preferentes de los restos indicados en los compuestos de la fórmula (I) se explican a continuación.

- D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9);
- R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-butilo, sec-butilo, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CCH, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, (2,2)-difluoroetilo, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, 2-fluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 2-piridilmetilo, óxido de N-2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, óxido de N-3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo o óxido de N-4-piridilmetilo;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano o carboxilo;
- W representa hidrógeno o flúor;
- n representa el número 0 o 1;
- X representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o etilo;
- Y representa cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, flúor o metoxi;
- Z representa hidrógeno.

Además es preferente dentro de estos sustituyentes o intervalos especialmente preferentes que X e Y representen las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, H), (Me, Cl), (Me, Me), (Et, Et), (Cl, Cl), (Cl, F), (CN, F), (MeO, F), (MeO, H), (Cl, H), (Me, H), (Br, H), (Br, F), (CN, H), (F, F), (CF<sub>3</sub>, H).

Los sustituyentes o intervalos muy especialmente preferentes de los restos indicados en los compuestos de la fórmula (I) se explican a continuación.

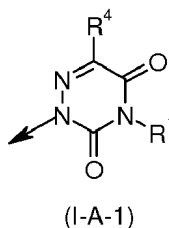
- D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9);
- R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, trifluoroetilo;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí representan hidrógeno, ciano o metilo;

- W representa hidrógeno o flúor;
- n representa el número 0 o 1;
- X representa cloro, flúor, metilo o etilo;
- Y representa cloro, metilo o etilo;
- 5 Z representa hidrógeno.
- Además es preferente dentro de estos sustituyentes o intervalos muy especialmente preferentes que X e Y representen las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, Me), (Cl, Cl), (Et, Et).
- Los sustituyentes o intervalos muy especialmente preferentes de los restos indicados en los compuestos de la fórmula (I) se explican a continuación.
- 10 D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9);
- R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CCH, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, (2,2)-difluoroetilo, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, bencilo, 4-fluorofenilmetilo, 3-piridilmetilo o óxido de N-3-piridilmetilo;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí representan hidrógeno, ciano o metilo;
- 15 W representa hidrógeno o flúor;
- n representa el número 0 o 1;
- X representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o etilo;
- Y representa cloro, metilo o etilo;
- Z representa hidrógeno.
- 20 Además es preferente dentro de estos sustituyentes o intervalos muy especialmente preferentes que X e Y representen las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, Me), (Cl, Cl), (Et, Et), (Me, H), (Cl, H).
- 25 Cuando en las definiciones anteriores en los anillos están presentes azufre y/o nitrógeno, como por ejemplo en términos como "en los que los anillos contienen al menos un heteroátomo de la serie azufre, oxígeno (no pudiendo ser directamente adyacentes los átomos de oxígeno) y nitrógeno" o "en los que uno o dos miembros del anillo pueden estar cada uno sustituidos con un heteroátomo de la serie azufre, oxígeno (no pudiendo ser directamente adyacentes los átomos de oxígeno) y nitrógeno", entonces, salvo que se haya indicado lo contrario, azufre también puede estar presente como SO o SO<sub>2</sub>, el nitrógeno, salvo que no esté presente como -N=, además de NH también puede presentarse como N-alquilo (en particular N-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- En las definiciones anteriores, salvo que no se haya indicado otra cosa,
- 30 halógeno se seleccionó de la serie flúor, cloro, bromo y yodo, a su vez preferente de la serie flúor, cloro y bromo, así como
- hetarilo (que significa lo mismo que heteroarilo, también como parte de una unidad más grande, como por ejemplo hetarilalquilo) se seleccionó de la serie piridilo, pirimidinilo, piridacinilo y piracinilo, preferentemente piridilo.
- 35 Restos sustituidos con halógeno, p. ej., haloalquilo (= haloalquilo), están mono- o polihalogenados hasta la cantidad máxima posible de sustituyentes. En caso de polihalogenación, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. Halógeno en ese caso representa flúor, cloro, bromo y yodo, en particular representa flúor, cloro y bromo.
- Los restos hidrocarburo saturados o insaturados como alquilo o alqueno pueden, también en conexión con heteroátomos, como p. ej., en alcoxi, en lo posible ser cada uno de cadena lineal o ramificada.
- 40 Los restos dado el caso sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes en cada caso de sustituciones múltiples.
- Las definiciones o bien explicaciones de restos generales o indicadas en intervalos de preferencias rigen de manera correspondiente para los productos finales (los compuestos de la fórmula (I) con las subestructuras indicadas (I-A-1) y (I-A-9)) y para los productos de partida y los intermedios. Estas definiciones de restos pueden combinarse a discreción entre sí, es decir también entre los respectivos intervalos de preferencia
- 45 De manera preferente de acuerdo con la invención se usan los compuestos de la fórmula (I), que presentan una combinación de los significados indicados precedentemente como preferentes, representan do cada conformación

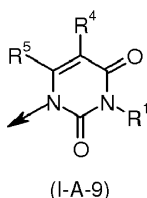
descrita antes como preferente una combinación independiente.

De manera muy especialmente preferente de acuerdo con la invención se usan los compuestos de la fórmula (I), que presentan una combinación de los significados indicados precedentemente como preferentes, representando cada conformación descrita antes como preferente una combinación independiente.

- 5 En otra conformación preferente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1):



En otra conformación preferente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-9):



- 10 En los compuestos de la fórmula (I) definidos por las estructuras (I-A-1) y (I-A-9), los restos o bien los elementos estructurales  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , W, n, X, Y y Z tienen los significados que se indicaron precedentemente.

- 15 En particular, X e Y representan las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, H), (Me, Cl), (Me, Me), (Et, Et), (Cl, Cl), (Cl, F), (CN, F), (MeO, F), (MeO, H), (Cl, H), (Br, H), (Br, F), (CN, H), (F, F), (CF<sub>3</sub>, H), siendo especialmente preferentes las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, Me), (Cl, Cl), (Et, Et), (Me, H), (Cl, H).

Preferentes dentro de las realizaciones en las que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9), son aquellos compuestos que presentan una combinación de los significados indicados antes como preferentes, siendo cada conformación descrita antes como preferente una combinación independiente.

- 20 Muy especialmente preferente dentro de las realizaciones en las que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9), son aquellos compuestos que presentan una combinación de los significados indicados antes como muy especialmente preferentes, siendo cada conformación descrita antes como muy especialmente preferente una combinación independiente. En este caso, en particular en realizaciones en las que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1),

$R^1$  representa hidrógeno, metilo o trifluoroetilo;

- 25  $R^4$  representa hidrógeno;

W representa flúor;

n representa el número 0 o 1;

X representa cloro, flúor o metilo;

- 30 Y representa cloro o metilo;  
donde X e Y en particular representan las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, Me), (Cl, Cl);

Z representa hidrógeno,

o

$R^1$  representa hidrógeno, metilo, etilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, CH<sub>2</sub>CN, bencilo, 3-piridilmetilo o óxido de N-3-piridilmetilo;

- 35  $R^4$  representa hidrógeno;

W representa flúor;

n representa el número 0 o 1;

X representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo;

Y representa cloro o metilo;

5 donde X e Y en particular representan las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Me, Me), (Cl, Cl), (Me, H), (Cl, H);

Z representa hidrógeno,

y en la realización en la que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-9),

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

10 R<sup>4</sup> representa ciano;

R<sup>5</sup> representa metilo;

W representa flúor;

n representa el número 0 o 1;

X representa flúor o etilo;

Y representa metilo o etilo;

15 donde X e Y en particular representan las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Et, Et);

Z representa hidrógeno,

o

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CCH, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, (2,2)-difluoroetilo, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o 4-fluorofenilmetilo;

20 R<sup>4</sup> representa hidrógeno o ciano;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o metilo;

W representa flúor;

n representa el número 0 o 1;

X representa hidrógeno, flúor, metilo o etilo;

25 Y representa metilo o etilo;

donde X e Y en particular representan las siguientes combinaciones (Y, X): (Me, F), (Et, Et), (Me, Me), (Me, H);

Z representa hidrógeno.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos y complejos de sales de metales poseen una buena efectividad, en particular para combatir parásitos animales, entre las que se incluyen artrópodos y en particular insectos y ácaros.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden presentarse dado el caso en función del tipo de sustituyente como estereoisómeros, es decir, como isómeros geométrica- y/u ópticamente activos o las correspondientes mezclas isoméricas en diferentes composiciones. Tanto los estereoisómeros puros como también las mezclas cualesquiera de estos isómeros son objeto de esta invención, aunque aquí en general solo se habla de compuestos de la fórmula (I).

Pero preferentemente se usan de acuerdo con la invención las formas estereoisoméricas, ópticamente activas de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales.

40 La invención por lo tanto se refiere tanto a los enantiómeros puros y los diaestereómeros como también sus mezclas para combatir parásitos animales, entre las que se incluyen los artrópodos y, en particular, los insectos y ácaros. Una conformación individual de la invención por lo tanto se refiere a la presencia del R-enantiómero o bien a una mezcla que sobre todo comprende el R-enantiómero, siendo la relación del R-enantiómero respecto del S-enantiómero preferentemente al menos 60:40 y más preferentemente al menos 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 y 90:10. Otra conformación individual de la invención, por lo tanto, se refiere a la presencia del S-enantiómero bien a una

45 mezcla que sobre todo comprende el S-enantiómero, siendo la relación del S-enantiómero respecto del R-enantiómero preferentemente al menos 60:40 y más preferentemente al menos 60:40 y más preferentemente al menos 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 y 90:10.

50 Los compuestos de la fórmula (I) dado el caso pueden estar disponibles en diferentes formas polimorfas o como mezcla de diferentes formas polimorfas. Tanto los polimorfos puros como también las mezclas de polimorfos son objeto de la invención y pueden usarse de acuerdo con la invención.

55 Sales adecuadas de compuestos de la fórmula (I) pueden mencionarse sales usuales no tóxicas, es decir, sales con las correspondientes bases y sales con la adición de ácidos. Son preferidas las sales con bases inorgánicas, como por ejemplo sales de metales alcalinos, por ejemplo, sal de sodio, de potasio o de cesio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio, sales de amonio o sales con bases inorgánicas, especialmente con aminas orgánicas, como por ejemplo sales de trietilamonio, diciclohexilamonio, *N,N'*-dibencil -

etilendiamonio, piridinio, picolinio o sales de etanolamonio, sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromohidratos, dihidrosulfatos, trihidrosulfatos o fosfatos, sales con ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos, p. ej., formiatos, acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, tartratos, metansulfonatos, bencensulfonatos o 4-toluensulfonatos, sales con aminoácidos básicos, por ejemplo, arginatos, aspartatos o glutamatos y similares.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se han definido en general por la fórmula (I) y esta también incluye todos los rotámeros posibles y mezclas de estos.

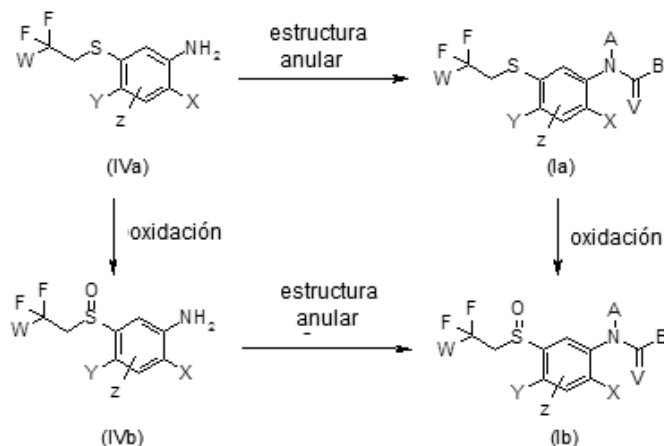
Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) pueden prepararse según procedimientos usuales, conocidos por el especialista. Diferentes procedimientos de preparación que también son objeto de la invención se han descrito en los siguientes procedimientos V1, V2, V3, V3', Va1, Va2, Va3, Va4 y Va5.

10 **Procedimientos de preparación**

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden subdividirse en compuestos con  $n=0$  (Ia) y  $n=1$  (Ib) y en principio pueden prepararse según los procedimientos generales V1, V2, V3 y V3'.

- En el **Procedimiento V1** pueden resumirse todos los métodos, los que mayormente en un proceso de varias etapas, permiten una estructura del anillo de 5 miembros, en particular a partir de las anilinas de la fórmula general (IVa), según el siguiente esquema,

PROCEDIMIENTO V1



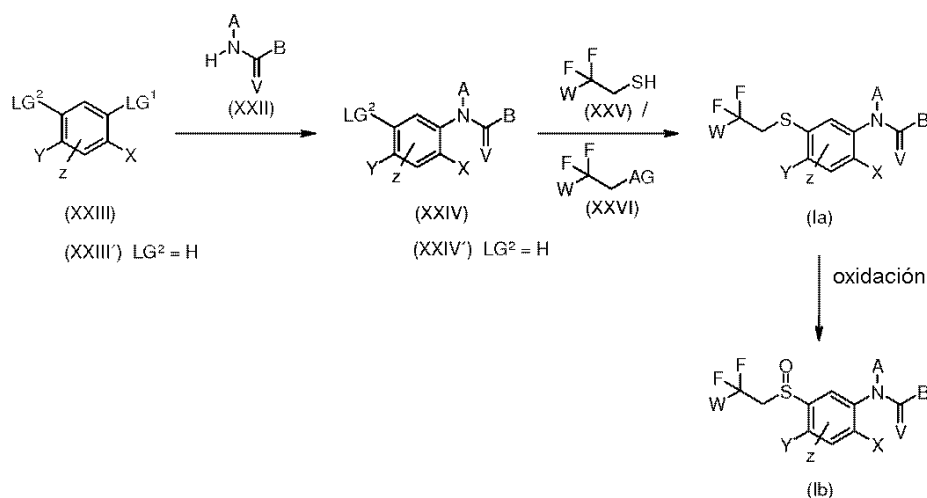
donde X, Y y Z tienen el significado antes indicado y A, B y V junto con los átomos a los que están unidos representan una subestructura D como antes se indicó.

- 20 Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (Ia) según métodos conocidos en la literatura se pueden obtener los sulfóxidos de la fórmula general (Ib).

De manera alternativa, algunos de los métodos descritos en el procedimiento V1 también se pueden aplicar a partir de sulfóxidos de la fórmula general (IVb) para obtener los sulfóxidos de la fórmula general (Ib). Los sulfóxidos de la fórmula (IVb) pueden prepararse a partir de los sulfuros (IVa) según métodos conocidos en la literatura.

- 25 De manera alternativa, los compuestos de la fórmula general (Ia) pueden prepararse según el **Procedimiento V2**, según el siguiente esquema,

## PROCEDIMIENTO V2



donde Z y W tienen el significado antes indicado y A, B y V junto con los átomos a los que están unidos representan una subestructura D como se indicó antes, X representa hidrógeno o un grupo que reduce la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloro, flúor, ciano), Y provee sustituyentes que reducen la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloro, flúor, ciano), LG<sup>1</sup> representa grupos salientes típicos en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular fluoruro, cloruro) y LG<sup>2</sup> puede representar hidrógeno o representar grupos salientes típicos en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular fluoruro, cloruro).

La transformación de compuestos de la fórmula general (XXIII) con compuestos heterocíclicos de la fórmula general (XXII), mayormente en condiciones de reacción básicas como por ejemplo en los documentos US 6906006 y DE 19500439 para triazolinonas, el documento WO 2010/0119194 para hidantoínas, el documento DE 4431218 para pirimidin(tio)onas, los documentos WO 2009/012275 y WO 2008/155034 para piridonas o DE 19528305 para uracilos, proveen los compuestos de la fórmula general (XXIV). Mediante la nueva sustitución aromática de nucleófilos con tioles de la fórmula general (XXV) se pueden preparar tioéteres de la fórmula (Ia). Las condiciones de reacción adecuadas para tales reacciones se describen en los documentos WO 2007/131680 y WO 2008/086226.

Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (Ia) según métodos conocidos en la literatura pueden obtenerse los sulfoxidos de la fórmula general (Ib).

Compuestos de la fórmula (XXIII) en los que LG<sup>2</sup> representa hidrógeno se denominan (XXIII') y pueden hacerse reaccionar de manera similar a la explica precedentemente con compuestos de la fórmula (XXII), en este caso en compuestos de la fórmula (XXIV').

Los compuestos de la fórmula (XXIV') en parte están disponibles comercialmente.

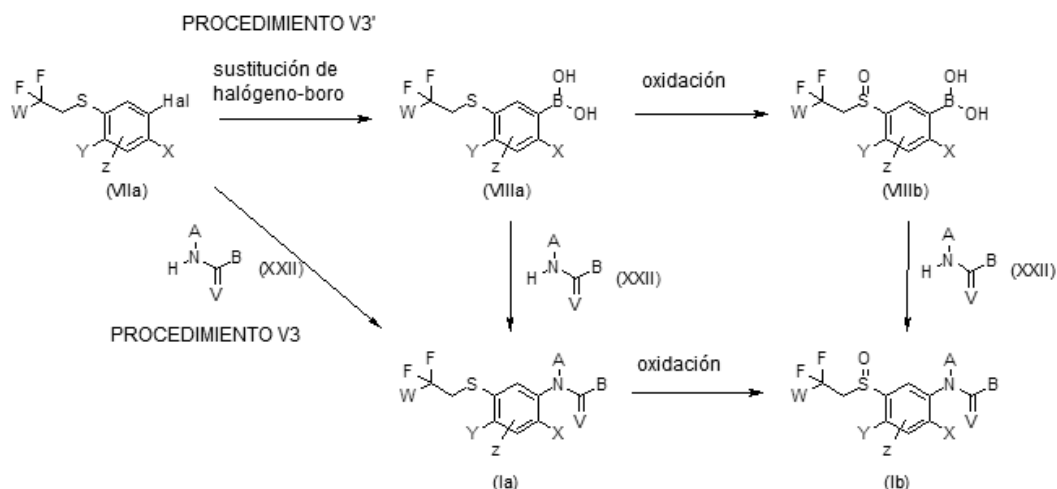
Los compuestos de la fórmula (XXIV') pueden transformarse en un proceso de varias etapas en compuestos de acuerdo con la invención (Ia). Los pasos necesarios incluyen clorosulfonación, reducción y alquilación con haloalquilos electrófilos de la fórmula (XXVI), pudiendo realizarse todos según métodos conocidos en la literatura. La clorosulfonación de los compuestos (XXIV') con ácido clorosulfónico provee los correspondientes cloruros de sulfonilo y estos pueden transformarse en sus disulfuros con métodos conocidos en la literatura como por ejemplo hierro en ácido clorhídrico o yoduro. La transformación de los disulfuros con haloalquil electrófilos de la fórmula (XXVI) provee los sulfuros (Ia).

Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (Ia) según métodos conocidos en la literatura, pueden obtenerse los sulfoxidos de la fórmula general (Ib).

El procedimiento V2 es adecuado en particular para llevar a cabo las formas de realización I-A a I-G, en las que X representan hidrógeno o sustituyentes que reducen la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloruro, fluoruro, ciano) e Y representan sustituyentes que reducen la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloruro, fluoruro, ciano).

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula general (Ia) pueden prepararse según el **Procedimiento V3 y V3'**, como se ha representado en el siguiente esquema,





donde X, Y, Z y W tienen el significado antes indicado y A, B y V junto con los átomos a los que están unidos representan una subestructura D como se describió antes, y Hal representa halógeno (preferentemente cloro, bromo, yodo).

- 5 De acuerdo con el procedimiento V3, se pueden obtener los compuestos de la fórmula general (Ia) según métodos conocidos en la literatura mediante la transformación de arilhalogenuros de la fórmula general (VIIa) con compuestos heterocíclicos de la fórmula general (XXII). La reacción preferentemente se realiza mediante catálisis o intermediación de metales de transición. En literatura se citan en numerosos casos ejemplos de condiciones de reacción, por ejemplo en los documentos WO 2006/117657 A1, en US 2010/99725 A1, en WO 2010/47956 A1.
- 10 Preferentemente se usa cobre o sales de cobre, por ejemplo yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), triflato de cobre (I) o triflato de cobre (II), como catalizador, frecuentemente en presencia de un ligando, por ejemplo un ligando diamina como *N,N'*-dimetiletilendiamina, *N,N*-dimetiletilendiamina o *trans-N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina. Se indica una sinopsis, por ejemplo en Chem. Sci. 2010, Vol. 1, 13-31. De manera alternativa se pueden usar 1,3-dicetonas, como p. ej., 2,4-pentandiona, 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptandiona o dibenzoilmetano, aminoácidos, como p. ej., L-prolina o glicina u otros compuestos como 8-hidroxiquinolina (Tetrahedron Lett. 2009, Vol. 50, 7293-7296), dibencilidenacetona, biperidina o fenantrolina. Por lo general se realiza la reacción en presencia de una base, frecuentemente bases de carbonato o fosfato, como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio fosfato de potasio, en disolventes adecuados como por ejemplo dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida. Por lo demás pueden usarse aditivos como p. ej., yoduro de potasio, fluoruro de cesio u otras sales.
- 20

De manera alternativa, tales reacciones pueden realizarse mediante catálisis de paladio, por ejemplo mediante el uso de catalizadores como por ejemplo acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfin)paladio, cloruro de bis-(trifenilfosfin)-paladio(II), tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) en presencia de ligandos, por ejemplo 2,2'-Bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xantano, 1,1'-Bis-(difenilfosfino)-ferroceno, y bases como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio fosfato de potasio, en disolventes adecuados como por ejemplo dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida.

25

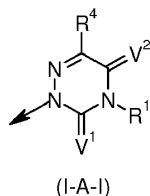
Los compuestos de la fórmula general (Ia) de manera alternativa pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento V3' mediante la transformación de ácidos borónicos de la fórmula general (VIIIa) con compuestos heterocíclicos de la fórmula general (XXII).

- 30 Por lo general las reacciones se llevan a cabo mediante catálisis o intermediación por medio de sales de cobre (II) como por ejemplo acetato de cobre (II), triflato de cobre (II) o también mediante sales de cobre (I) como por ejemplo cloruro de cobre (I), acetato de cobre (I) bajo atmósfera de aire u oxígeno, frecuentemente en condiciones de deshidratación (por ejemplo con criba molecular). Como bases se usan por ejemplo trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina, *N*-metilmorfolino o 1,8-diazabicycloundec-7-eno en disolventes adecuados como por ejemplo diclorometano, dicloroetano, metanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, éster acético o tolueno. En la literatura se han descrito numerosos ejemplos, entre otros en el documento US 6673810 o en Synthesis 2001, 6, 829-856 (para uracilos). Existen sinopsis resumidas por ejemplo en Synthesis 2011, No. 6, 829-856 o en Tetrahedron 2012, Vol. 68, 7735-7754. En lugar del ácido borónico también pueden usarse otros compuestos de boro, como por ejemplo trifluoroboratos de potasio, ésteres de ácido borónico, etc. así como otros compuestos organometálicos como por ejemplo estannanos, silanos o bismutanos.
- 35
- 40

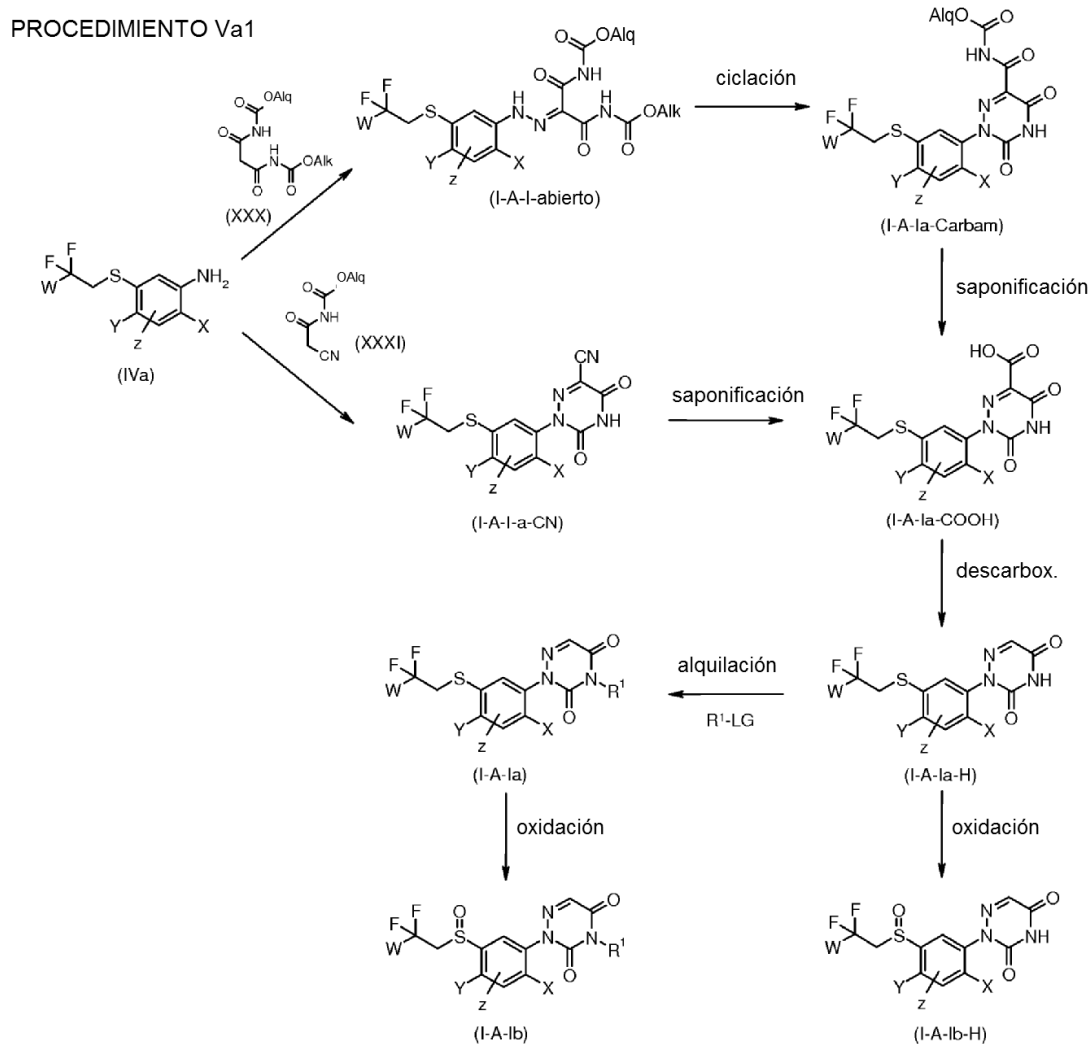
Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (Ia) según métodos conocidos en la literatura, pueden obtenerse los sulfóxidos de la fórmula general (Ib). De manera alternativa, puede realizarse el acoplamiento oxidativo de nitrógeno-carbono mediada por metales de transición para obtener arilsulfóxidos de la fórmula general

(Ib) a partir de sulfóxidos de ácido borónico de la fórmula general (VIIIb), a los que puede accederse mediante la oxidación de los ácidos borónicos (VIIIa), por ejemplo con peryodato de sodio, o derivados análogos.

**Procedimiento Va1 (para I-A-I, V<sup>1</sup>=V<sup>2</sup>=O)**



- 5 Los 6-azauracilos de la fórmula general (I-A-I) y con ello también compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I-A-1) pueden subdividirse en (I-A-Ia) (para n=0) y (I-A-Ib) (para n=1) y prepararse por ejemplo prepararse de acuerdo con el **Procedimiento Va1**, como en el siguiente esquema,



- 10 donde X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> tienen los significados que se indicaron precedentemente, Alq representa un grupo alquilo pequeño (en particular representa metilo y etilo) y LG representa un grupo saliente clásico en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular bromuro, yoduro, triflato, mesilato) o en reacciones de Mitsunobu (en particular hidroxilo).

Los compuestos de la fórmula general (I-A-Ia) y (I-A-Ia-H), donde R<sup>1</sup> = hidrógeno, pueden prepararse según el Procedimiento Va1 en un proceso de varias etapas a partir de las anilinas (IVa).

- 15 Como primer paso de síntesis, las anilinas de la fórmula (IVa) pueden hacerse reaccionar mediante diazotización (por ejemplo mediante transformación con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso) y posterior reacción con

malonildiuretanos de la fórmula (XXX) para obtener hidrazonas de la fórmula (I-A-I-abierto), por ejemplo en una solución acuosa de acetato de sodio. Estos intermedios (I-A-I-abierto) después pueden transformarse, por ejemplo mediante el tratamiento con acetato de sodio en ácido acético bajo la acción de calor, en los 6-azauracilos de la fórmula (I-A-Ia-Carbam). Mediante la saponificación de estos, por ejemplo en ácido clorhídrico acuoso, se puede obtener los ácidos carboxílicos (I-A-I-COOH).

Alternativamente, los ácidos 6-azauracil-5-carboxílicos (I-A-I-COOH) pueden obtenerse de los correspondientes nitrilos (I-A-I-CN) mediante saponificación. Estos pueden prepararse de las anilinas (IVa), por ejemplo, cuando después de la reacción de diazotización se transforman con *N*-cianoacetiluretano (XXXI), con Alq = etilo, en condiciones de reacción similares a las antes mencionadas para la reacción con malonildiuretanos.

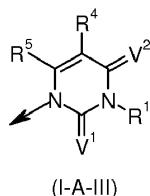
En la literatura se encuentra numerosas instrucciones para la síntesis y las ciclaciones de hidrazonas, por ejemplo en Monatshefte Chem. 1968,99(3), 1009-1013, Coll. Czech. Chem. Comm. 1979,44(8), 2438-2442 y Pharmazie 1980,35(12), 744-745, todos de J. Slouka. Se encuentran ejemplos de condiciones de reacción para saponificaciones de los carbamatos en (I-A-Ia-Carbam) o nitrilos en (I-A-Ia-CN) en los documentos WO 9800072 o US 7015230.

Para la preparación de los 6-azauracilos de la fórmula (I-A-Ia-H) pueden descarboxilarse los ácidos carboxílicos (I-A-I-COOH), por ejemplo bajo la acción de calor en un disolvente inerte, de alto punto de ebullición como p. ej., difeniléter según Heterocycles 1978, 9(10), 1387-1390, o ácido mercaptoacético según J. Med. Chem. 1979, 22(12), 1483-1487.

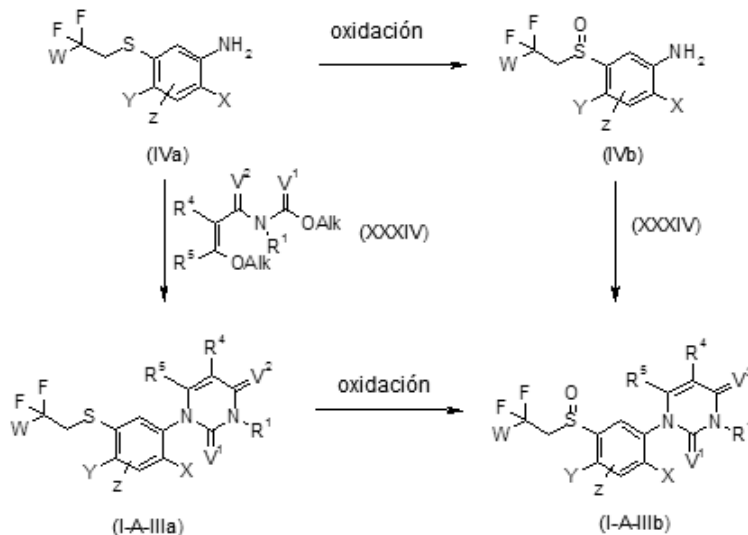
Los 6-azauracilos 3-sustituídos de acuerdo con la invención de la fórmula (I-A-Ia) pueden prepararse a partir de los (I-A-Ia-H) no sustituidos mediante la reacción con agentes adecuados. Por ejemplo para la *N*-alquilación pueden usarse agentes de alquilación de la fórmula R<sup>1</sup>-LG en presencia de una base adecuada, dado el caso en un disolvente o diluyente inerte. Se encuentran numerosas instrucciones en la literatura, por ejemplo en el documento WO 9800072 para alquilhalogenuros (LG = halógeno), en el documento WO 2003/042191 con diazometiltrimetilsilano para R<sup>1</sup> = metilo o en el documento WO 2003/011841 para alcoholes (LG = OH) en la reacción de Mitsunobus.

Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (I-A-Ia) o bien (I-A-Ia-H) según procedimientos conocidos en la literatura, se pueden obtener los sulfóxidos de la fórmula general (I-A-Ib) o bien (I-A-Ib-H).

**Procedimiento Va3 (para I-A-III)**



Las pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-(di)(ti)onas (también denominadas (tio)uracilos) de la fórmula general (I) y con ello también compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula (I-A-9) pueden subdividirse en (I-A-IIIa) (para n=0) y (I-A-IIIb) (para n=1) y obtenerse por ejemplo mediante el **Procedimiento Va3** representado en el siguiente esquema,



donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, W, X, Y y Z tienen los significados que se indicaron precedentemente, V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> representan oxígeno, y Alq representa un grupo alquilo pequeño (en particular metilo o etil). Las anilinas de la fórmula (IVa) pueden obtenerse de los carbamatos de la fórmula general (XXXIV), sin aislamiento intermedio de los 3-anilino-2-cianalque-2-enoil-(tio)carbamatos que se producen en la etapa intermedia, para transformarlo en compuestos de la fórmula (I-A-IIIa) de acuerdo con la invención.

5 Mediante oxidación de los tioéteres de la fórmula general (I-A-IIIa) según procedimientos conocidos en la literatura pueden obtenerse los sulfóxidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A-IIIb).

10 Alternativamente, las anilinas de la fórmula general (IVb), que pueden prepararse de los precursores de tioéteres (IVa) según procedimientos conocidos de oxidación, pueden transformarse mediante la reacción con carbamatos de la fórmula general (III) en los compuestos de la fórmula (I-A-IIIb) de acuerdo con la invención.

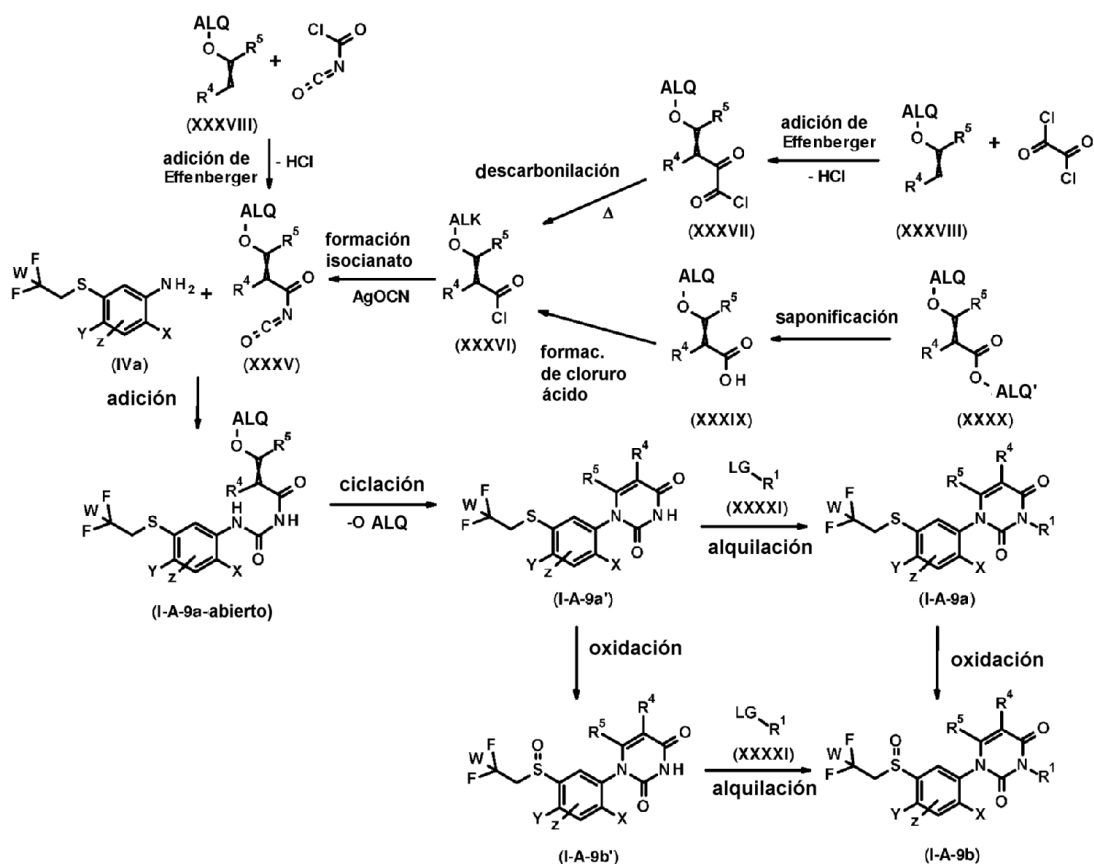
15 El concepto de síntesis usado en el procedimiento Va3 –la transformación de aminas con carbamatos en uracilos sustituidos- dado el caso con la aislación anterior de intermedios de cadena abierta y su ciclación, se ha descrito en numerosas publicaciones, por ejemplo en el documento GB 2021098 o DE 19536842. En Liebigs Ann. Chem. 1982, 1, 182-185 se describe un procedimiento que describe la transformación simultánea de anilinas con (cianacetil)urea y ortoésteres del ácido carboxílico para la transformación con acrilolureas, cuya posterior ciclación térmica provee los uracilos.

Los compuestos de la fórmula (III) requeridos como productos de partida, en la que V<sup>1</sup> representa oxígeno y V<sup>2</sup> representa oxígeno o azufre, disponibles comercialmente o pueden prepararse según instrucciones en la literatura, p. ej., análogamente al documento US 20040072746 o Tetrahedron Lett. 1970, 45, 3957-3960

20 La reacción de las anilinas de la fórmula (IVa) o bien (IVb) con carbamatos de la fórmula general (III) puede efectuarse en una sustancia o preferentemente en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción reinante, dado el caso en presencia de un ácido. Se prefieren alcoholes alifáticos, como por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, pentanol; éteres como por ejemplo diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano; nitrilos, como por ejemplo acetonitrilo o propionitrilo; o amidas, como por ejemplo N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; o mezclas de estos con agua; o hidrocarburos aromáticos como tolueno, clorobenceno, diclorobencenos, xilenos; o dimetilsulfóxido. La reacción puede efectuarse al vacío, a presión normal o con alta presión y a temperaturas de -20 a 250 °C, preferentemente la reacción se efectúa a presión normal y a temperaturas de 30 a 180 °C.

#### **Procedimiento Va4 (para I-A-III con V<sup>1</sup>=V<sup>2</sup>=O)**

30 Las pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas (también denominas uracilos) de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden subdividirse en (I-A-9a) (para n=0) y (I-A-9b) (para n=1) y por ejemplo obtenerse mediante el **Procedimiento Va4** representado en el siguiente esquema,



donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, W, X, Y, Z tienen los significados que se indicaron precedentemente y Alq representa un grupo alquilo (en particular metilo o etilo).

Las anilinas de la fórmula (IVa) pueden transformarse con 3-alcoxiacrililoisocianatos dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXV) en las correspondientes 3-alcoxi-N-(arilcarbamoil)acrilamidas dado el caso sustituidas de la fórmula general (I-A-9a-abierto). Los 3-alcoxiacrililoisocianatos dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXV) pueden obtenerse por distintas vías de síntesis que se han descrito en la literatura: Así, pueden transformarse por ejemplo cloruros de 3-alcoxiacrililo dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXVI) con cianuro de plata, como se ha descrito en *Synthesis* 2001, 2, 239-242. La preparación de tales cloruros de 3-alcoxiacrililo dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXVI) puede efectuarse por ejemplo mediante transformación de alquilviniléteres dado el caso sustituidos, que disponibles comercialmente o son conocidos en la literatura, con cloruro de oxalilo en los correspondientes cloruros de ácido α-cetónicos de la fórmula general (XXXVII) y posterior descarboxilación a temperaturas elevadas (véase, por ejemplo *Synthesis* 1993, 1079-1080 o *J. Amer. Chem. Soc.* 2011, 133, 41,16418-16421). Otra posibilidad de obtención de cloruros de 3-alcoxiacrililo dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXVI) es la saponificación de ésteres del ácido 3-alcoxiacrílico de la fórmula general (XXXX) que disponibles comercialmente o son conocidos en la literatura, en los correspondientes ácidos 3-alcoxiacrílicos de la fórmula general (XXXIX) y posterior formación de cloruro ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, como se describe por ejemplo en *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 293-295.

Alternativamente, pueden prepararse 3-alcoxiacrililoisocianatos dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXV) mediante transformación directa de N-(clorocarbonil)-isocianato (véase por ejemplo *Angew. Chem.* 1977, 89, 789-796) con alquilviniléteres de la fórmula general (XXXVIII) dado el caso sustituidos, que disponibles comercialmente o son conocidos en la literatura, mediante la adición de bases, como se ha descrito p. ej. en *Tetrahedron* 2006, 62, 906-914 o en *Nucleosides Nucleotides* 1995, 14, 2039-2049. Preferentemente, los 3-alcoxiacrililoisocianatos preparados de la fórmula general (XXXV) no se aíslan, sino que se transforman directamente con anilinas de la fórmula (IVa) en 3-alcoxi-N-(arilcarbamoil)acrilamidas de la fórmula general (I-A-9a-abierto).

Las 3-alcoxi-N-(arilcarbamoil)acrilamidas dado el caso sustituidas de la fórmula general (I-A-9a-abierto) pueden aislarse como también ciclarse sin aislación intermedia para obtener las correspondientes 1-arilpirimidin-2,4(1H,3H)-dionas de la fórmula general (I-A-9a') con la acción de bases o ácidos (véase por ejemplo el documento WO2009/039127 o *J. Org. Chem.* 2005, 70, 20, 7925-7335), preferentemente en condiciones de reacción ácidas y acción de calor.

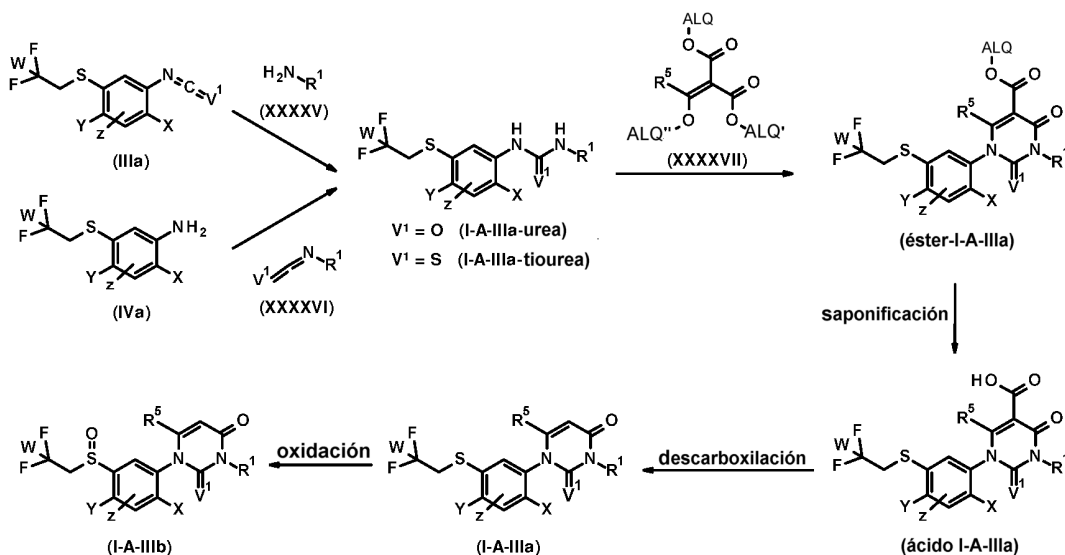
La posterior *N*-alquilación de agentes de alquilación clásicos de la fórmula general (XXXXI), mientras LG representan grupos salientes clásicos como por ejemplo cloruros, bromuros, yoduros, tosilatos, triflatos o mesilatos, dado el caso en presencia de una base adecuada y dado el caso mediante el uso de disolventes inertes, provee las correspondientes pirimidin-2,4(1H,3H)-dionas de la fórmula general (I-A-9a) (véase por ejemplo Tetrahedron 2007, 63, 2859-2864).

Mediante la oxidación de los tioéteres de la fórmula general (I-A-9a) según procedimientos conocidos en la literatura pueden obtenerse los sulfóxidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A-9b).

Alternativamente, los tioéteres de arilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona de la fórmula general (I-A-9a') pueden primero oxidarse según procedimientos conocidos en la literatura en los sulfóxidos de arilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A-9b') y posteriormente alquilarse para obtener la arilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A-9b).

#### Procedimiento Va5 (para I-A-III con $V^1=O$ y $V^2=O$ )

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden subdividirse en (I-A-9a) (para  $n=0$ ) y (I-A-9b) (para  $n=1$ ) y obtenerse por ejemplo mediante el **Procedimiento Va5** representado en el siguiente esquema,



donde  $V^1$  representa oxígeno,  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$  tienen el significado indicado anteriormente y  $Alq$ ,  $Alq'$  así como  $Alq''$  representan grupos alquilo (en particular metilo o etilo).

Las ureas de la fórmula general (I-A-IIIa-urea) o bien tioureas de la fórmula general (I-A-IIIa-tiourea) pueden sintetizarse por una parte de isocianatos o bien isotiocianatos de la fórmula general (IIIa) ( $V^1=O$  o bien S) mediante transformación con aminas de la fórmula general (XXXXV), por la otra mediante la reacción de anilinas de la fórmula (IVa) con correspondientes iso(tio)cianatos de la fórmula general (XXXXVI). La ciclación de las ureas o bien las tioureas (I-A-IIIa-urea o bien -tiourea) mediante transformación con ésteres del ácido (alcoximetileno)malónico dado el caso sustituidos de la fórmula general (XXXXVII) que disponibles comercialmente o son conocidos en la literatura, produce ésteres del ácido 1-aril-2,4-dioxo- o 1-aril-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico dado el caso sustituidos de la fórmula general (I-A-IIIa-éster), la posterior saponificación provee los correspondientes derivados de ácido carboxílico de la fórmula general (I-A-9a-ácido), como por ejemplo se ha descrito en el documento WO2013/074633.

Para la preparación de los uracilos de la fórmula (I-A-IIIa) sin sustituyentes en la posición 5, pueden descarboxilarse ácidos carboxílicos de la fórmula general (I-A-IIIa-ácido), por ejemplo bajo la acción de calor en un disolvente inerte, de alto punto de ebullición, como por ejemplo difeniléter o ácido mercaptoacético en analogía con los procedimientos que se ha descrito en Heterocycles 1978, 9(10), 1387-1390 o J. Med. Chem. 1979, 22(12), 1483-1487.

Mediante la oxidación de tioéteres de la fórmula general (I-A-IIIa) según procedimientos conocidos en la literatura pueden obtenerse los sulfóxidos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I-A-IIIb).

#### Tionilación:

Otro procedimiento general para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (Ia) o (Ib), en los que  $V$  o bien  $V^1$  independientemente entre sí pueden ser azufre, consiste en la

transformación de correspondientes precursores del grupo carbonilo en el grupo tiocarbonilo por medio de reactivos de sulfuración adecuados, como a modo de ejemplo pentasulfuro fosfórico reactivo de Lawesson en un disolvente adecuado, por ejemplo piridina, xileno o cumeno. Esta variante se ha descrito en numerosas publicaciones, p. ej., en J. Amer. Chem. Soc. 1956, 1938-1941, Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 647-652, documentos US 3007927, DE 2554866 o WO 2000026194.

#### Oxidación:

Los compuestos de la fórmula general (Ib) pueden prepararse por oxidación según procedimientos conocidos en la literatura a partir de compuestos de la fórmula general (Ia), por ejemplo mediante un agente de oxidación en un disolvente y diluyente adecuado. Como agente de oxidación son adecuados por ejemplo ácido nítrico diluido, peróxido de hidrógeno y ácidos peroxicarboxílicos, como por ejemplo, ácido *meta*-cloroperbenzoico. Como disolvente son adecuados disolventes orgánicos inertes, normalmente acetonitrilo y disolventes halogenados, como diclorometano, cloroformo o dicloroetano.

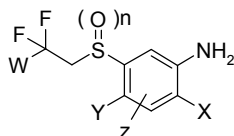
Para la producción de sulfóxidos enriquecidos enantioméricamente son apropiados una multiplicidad de métodos, como descritos por A.R. Maguire en ARKIVOC, 2011(i), 1-110, oxidaciones asimétricas catalizadas por metales de tioéteres, por ejemplo con titanio y vanadio como fuentes de catalizadores más usuales, en forma de  $Ti(O^iPr)_4$  y  $VO(acac)_2$  junto con un ligando quiral y un agente de oxidación como peróxido de terc-butilhidrógeno (TBHP), 2-fenilpropan-2-ilhidroperóxido (CHP) o peróxido de hidrógeno; oxidaciones asimétricas catalizadas sin metales mediante el uso de agentes de oxidación quirales o catalizadores quirales; oxidaciones asimétricas biológicas o electroquímicas así como resolución cinética de sulfóxidos y sustitución nucleofílica (según el procedimiento de Andersen).

Los enantiómeros también pueden obtenerse del racemato en el que se separan, por ejemplo de modo preparativo, en una columna de HPLC quiral.

De manera alternativa, los compuestos de la fórmula general (Ib) pueden prepararse mediante métodos similares al de los indicados aquí en otro orden.

#### 25 Explicación de las sustancias de partida y los intermedios

##### **Anilinas de la fórmula general (IVa) y (IVb)**

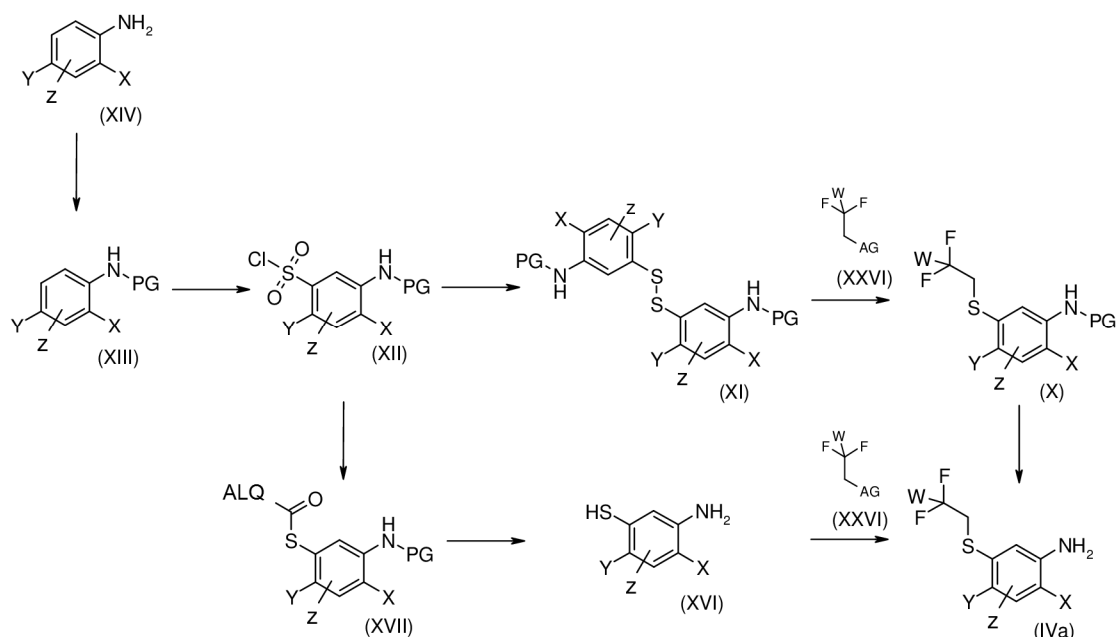


(IVa)  $n=0$   
(IVb)  $n=1$

Las anilinas de la fórmula (IVa) en parte son conocidas en la literatura, p. ej., del documento JP 2007/284356, o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura, en particular según las condiciones indicadas en los ejemplos de preparación.

Los compuestos de la fórmula (IVb) son nuevos y pueden prepararse por oxidación, en particular según las condiciones indicadas en los ejemplos de preparación.

Las anilinas de la fórmula general (IVa) pueden prepararse preferentemente como se muestra en el siguiente esquema,



donde X, Y, Z y W tienen los significados antes indicados, AG representa un grupo saliente y PG representa un grupo de protección.

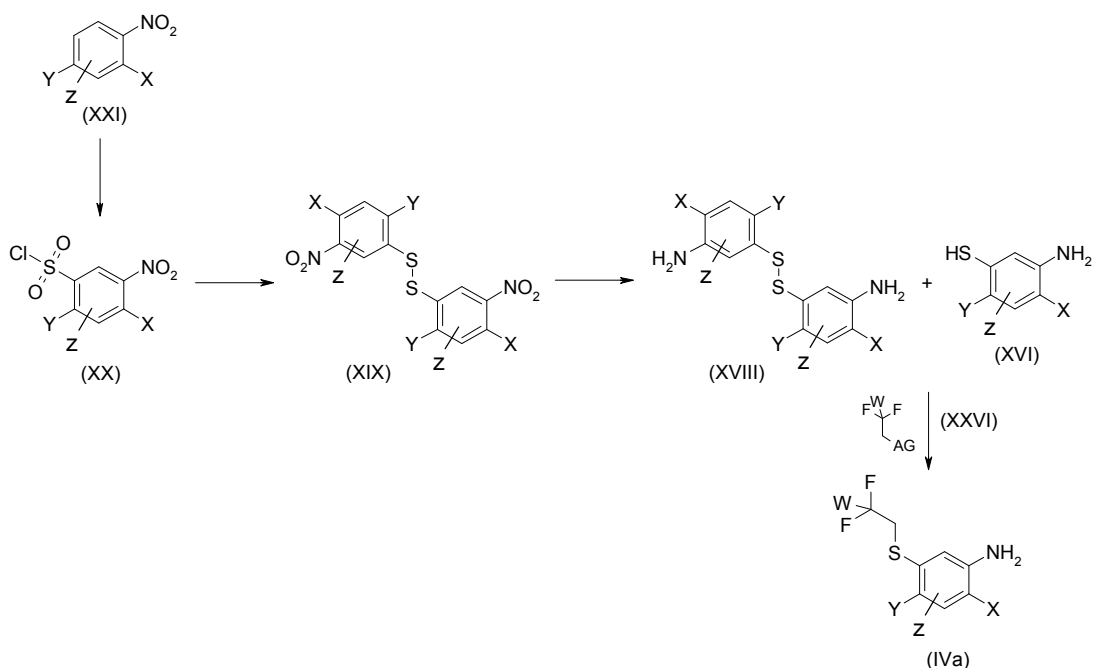
5 Las anilinas de la fórmula (XIV) ya sea están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos. Pueden protegerse con un grupo de protección adecuado, como p. ej., un grupo acetilo, para dar compuestos de la fórmula (XIII). Por ejemplo en presencia de ácidos, anhídridos ácidos o cloruros ácidos, las anilinas (XIV) pueden transformarse en las correspondientes anilidas (XIII). La clorosulfonación de las anilinas protegidas (XIII) con ácido clorosulfónico provee los correspondientes cloruros de sulfonilo (XII). La reducción de los cloruros de sulfonilo (XII) en los disulfuros (XI) es posible mediante métodos conocidos en la literatura como por ejemplo hierro en ácido clorhídrico o yoduro. La transformación de los disulfuros (XI) con haloalquilo electrófilos de la fórmula (XXVI), donde AG representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo, tosilato, mesilato o triflato, provee los sulfuros (X). El grupo de protección puede escindirse mediante métodos adecuados conocidos en la literatura, de modo que se obtienen anilinas de la fórmula (IVa).

15 En lugar de la reducción para obtener el disulfuro (XI), se puede reducir el cloruro de sulfonilo (XII) con un agente de reducción adecuado como por ejemplo yodo / fósforo para dar alquiltioato (XVII) y a continuación realizar la desprotección mediante un método adecuado, como por ejemplo la reacción con solución de hidróxido de potasio, para obtener los tioles de la fórmula (XVI). La transformación de los tioles (XVI) con haloalquilo electrófilos de la fórmula (XXVI) provee los sulfuros (IVa).

20 Los compuestos de la fórmula (X), (XI), (XII), (XIII), (XVI) y (XVII) son nuevos y pueden prepararse en particular según las condiciones indicadas en los ejemplos de preparación.

También de manera preferente, los tioéteres de la fórmula (IVa) en forma alternativa pueden prepararse según el siguiente esquema,



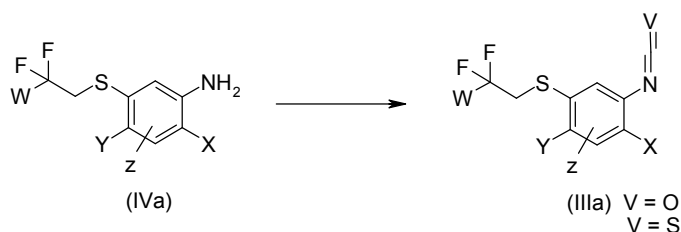


donde X, Y, Z y W tienen los significados antes indicados, AG representa un grupo saliente y PG representa un grupo de protección.

5 La clorosulfonación de los nitroaromáticos de la fórmula (XXI) con ácido clorosulfónico provee los correspondientes cloruros de sulfonilo (XX). La reducción de los cloruros de sulfonilo (XX) en los disulfuros de bis(nitroarilo) (XIX) es posible con métodos conocidos en la literatura, como por ejemplo yoduro. La reducción de los disulfuros (XXI) en las disulfanodiildianilinas (XIX), que en parte se forman como mezcla con los correspondientes aminoariltioles (XVI), es posible con agentes de reducción conocidos en general, como por ejemplo hidrógeno, dado el caso con ayuda de catalizadores heterogéneos, como por ejemplo níquel Raney, platino sobre carbón activado o paladio sobre carbón activado. La transformación de los disulfuros (XVIII) o bien tiofenoles (XVI) con haloalquilo electrófilos de la fórmula (XXVI), donde AG representa un grupo saliente como por ejemplo cloro, bromo, yodo, tosilato, mesilato o triflato, provee las 3-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanyl]anilinas de la fórmula (IVa).

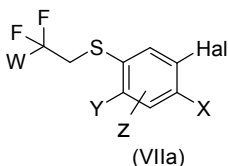
Los compuestos de la fórmula (XVI), (XVIII), (XIX) y (XX) son nuevos y pueden prepararse en particular según las condiciones indicadas en los ejemplos de preparación.

15 **Isocianatos (V=O) e isotiocianatos (V=S) de la fórmula general (IIIa)**



Los intermedios de síntesis (IIIa) (isocianatos para V=O, isotiocianatos para V=S) son conocidos en la literatura pueden sintetizarse de las anilinas de la fórmula general (Iva) mediante procedimientos conocidos en la literatura, Los isocianatos e isotiocianatos de la fórmula general (IIIa) se conocen del documento JP2011/042611 o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura, en particular de acuerdo con las condiciones mencionadas en los ejemplos de preparación.

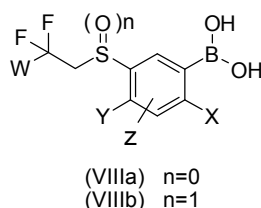
**Halogenuros de la fórmula general (VIIa)**



en la que X, Y, Z y W tienen los significados antes indicados y Hal representa cloro, bromo o yodo, son conocidos de los documentos WO 2007/034755, JP 2007/081019, JP 2007/284385, JP 2008/260706, JP 2008/308448, JP 2009/023910 o WO 2012/176856 o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura, los que dado el caso pueden modificarse levemente, en particular como se ha descrito en ejemplos de síntesis concretos.

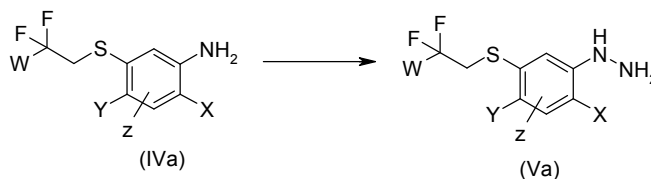
- 5 Como sustancias de partida para la síntesis de los yoduros de la fórmula general (VIIa) son adecuados los bromuros de la misma fórmula, por ejemplo en reacciones de sustitución de halógeno según métodos conocidos en la literatura, eventualmente bajo catálisis con metales (s. H. Suzuki, Chem. Let. 1985, 3, 411-412; pág. L. Buchwald, J. Amer. Chem. Soc. 2002, 124 (50), 14844-14845), en particular según las condiciones indicadas en los ejemplos de síntesis. Asimismo es posible la síntesis a partir de anilinas de la fórmula (IVa) en condiciones de reacción de Sandmeyer, como ha descrito E. B. Merkushev en Synthesis 1988, 12, 923-937.

#### Ácidos borónicos de las fórmulas generales (VIIIa) y (VIIIb)



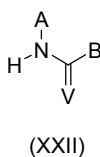
- 15 en la que X, Y, Z y W tienen los significados antes indicados, son conocidos en la literatura, p. ej., de los documentos WO2007/034755, JP2007/284385, JP2009/023910 y WO2012/176856 o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura, en particular como se ha descrito en ejemplos de síntesis concretos.

#### Hidrazinas de la fórmula general (Va)



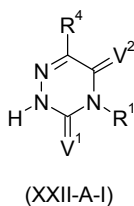
- 20 Las hidrazinas de la fórmula general (Va) en parte son conocidas en la literatura, por ejemplo del documento EP 1803712 A1 y WO 2006043635, o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura, como por ejemplo se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 4405-4418.

#### Compuestos heterocíclicos de la fórmula (XXII)



- 25 en la que A y B junto con V y los átomos a los que están unidos representan una subestructura D como se indicó antes, están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura. Como ejemplos los distintos compuestos heterocíclicos en sus subclases y se indican allí.

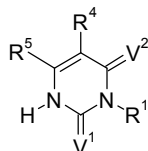
#### 1,2,4-Triazin(di)(ti)onas de la fórmula (XXII-A-I)



- 30 Las 1,2,4-triazin(di)(ti)onas de la fórmula (XXII-A-I), en las que V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> representan oxígeno, están disponibles comercialmente, son conocidas en la literatura o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura (analogamente a las citas bibliográficas citadas a continuación). Como ejemplos han de mencionarse los siguientes compuestos: 1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (disponibles comercialmente, Chem. Berichte 1947, 180, 494-

- 502), 4-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (disponibles comercialmente, Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 1793-1798), 4-etil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Coll. Czech. Chem. Comm. 1961, 26, 986-997), 3,4-dihidro-3-tioxo-1,2,4-triazin-5(2H)-ona (disponibles comercialmente, J. Amer. Chem. Soc. 1938-1941), 3,4-dihidro-4-metil-3-tioxo-1,2,4-triazin-5(2H)-ona (Coll. Czech. Chem. Comm. 1961, 26, 986-997), 1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)diona (disponibles comercialmente, documento US 3007927), 4-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)diona (disponibles comercialmente, Coll. Czech. Chem. Comm. 1961, 26, 986-997), 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (disponibles comercialmente, Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 647-652), 4,5-dihidro-4-metil-5-tioxo-1,2,4-triazin-3(2H)-ona (Coll. Czech. Chem. Comm. 1961, 26, 986-997).

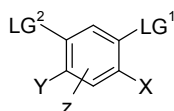
**Pirimidin-2,4(1H,3H)-(di)(ti)onas (XXII-A-III) (con V', V<sup>2</sup> = O)**



(XXII-A-III)

- Los uracilos de la fórmula general (U-NH) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos, p. ej., análogamente a J. Biol. Chem. 1925, 65,469-477, Compt. Rend. 1959, 248, 3444-3446, DE 1248665, WO 9401102, J. Org. Chem. 1972, 11, 1738-11742, J. Org. Chem. 1977, 12, 2185-2187, J. Heterocicl. Chem. 1972, 9(5), 1175-1176, J. Heterocicl. Chem. 1972, 9(6), 1423, Can. J. Chem. 1978, 56 (5), 725-729.

**Compuestos de la fórmula general (XXIII) y (XXIII')**

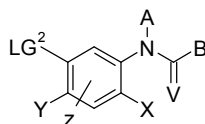


(XXIII)

(XXIII') LG<sup>2</sup> = H

- en la que Z tiene el significado indicado precedentemente, X representa hidrógeno o un grupo que reduce la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloro, flúor, ciano), Y provee sustituyentes que reducen la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloro, flúor, ciano), LG<sup>1</sup> representa grupos salientes típicos en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular fluoruro, cloruro) y LG<sup>2</sup> puede representar hidrógeno o representar grupos salientes típicos en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular fluoruro, cloruro), están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden prepararse según métodos conocidos en la literatura.
- Como ejemplos se mencionan los siguientes compuestos, que están comercialmente disponibles: 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (Y=CN, X=LG<sup>1</sup>=LG<sup>2</sup>=F, Z=H), 2,4-difluorobenzonitrilo (Y=CN, X=Z=H, LG<sup>1</sup>=LG<sup>2</sup>=F), 3,4-difluorobenzonitrilo (Y=CN, X=LG<sup>1</sup>=F, LG<sup>2</sup>=Z=H).

**Compuestos de la fórmula general (XXIV) y (XXIV')**



(XXIV)

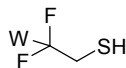
(XXIV') LG<sup>2</sup> = H

- en la que Z tiene el significado antes indicado, A y B representan junto con V y los átomos a los que están unidos una subestructura D como se indicó antes, X representa hidrógeno o un grupo que reduce la reactividad de electrones (en particular nitro, cloruro, fluoruro, ciano), Y provee sustituyentes que reducen la reactividad de los electrones (en particular nitro, cloruro, fluoruro, ciano) y LG<sup>2</sup> puede representar hidrógeno o representar grupos salientes típicos en reacciones de sustitución nucleófilas (en particular fluoruro, cloruro), están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden prepararse según métodos conocidos en la literatura, en particular como se ha descrito en ejemplos de síntesis concretos.

Como ejemplos se indican los siguientes compuestos: 4-[4-ciclopropil-5-oxo-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-

triazol-1-il]-2,5-difluorobenzonitrilo (Y=CN, X=LG<sup>2</sup>=F, Z=H) (véase ejemplos de síntesis), 4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo (Y=CN, X=F, LG<sup>2</sup>=Z=H) (disponible comercialmente), 1-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (síntesis conforme DE 2725148).

#### Tioles de la fórmula general (XXV)



(XXV)

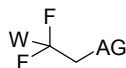
5

en la que W tienen los significados antes indicados están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura.

Como ejemplos se indican los siguientes tioles: 2,2,2-trifluoroetanol (W=F) (disponible comercialmente), 2,2-difluoroetanol (W=H) (síntesis conforme J. Amer. Chem. Soc. 1963, 85, 749-754), 2-cloro-2,2-difluoroetanol (W=Cl) (síntesis conforme Phosp., Sulf., Sil. and rel. Elem. 1996, 119, 161-168).

10

#### Electrófilos de la fórmula general (XXVI)



(XXVI)

en la que W tiene los significados antes indicados y 1 representa halógeno (en particular cloro, yodo) están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la literatura.

15

Como ejemplos se mencionan los siguientes electrófilos, que están comercialmente disponibles: 2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (W=F, AG=Cl), 2-cloro-1,1-difluoroetano (W=H, AG=Cl), 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (W=F, AG=Br), 2-bromo-1,1-difluoroetano (W=H, AG=Br), 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (W=F, AG=I), 2-yodo-1,1-difluoroetano (W=H, AG=I), metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (W=F, AG=-SO<sub>2</sub>Me), triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (W=F, AG=-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), tosilato de 2,2,2-trifluoroetilo (W=F, AG=-SO<sub>2</sub>(4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)).

20

Los principios activos de acuerdo con la invención o bien para usarse de acuerdo con la invención resultan apropiados con buena tolerancia de las plantas, adecuada toxicidad en relación a animales de sangre caliente y buena compatibilidad con el medio ambiente para la protección de plantas y órganos de plantas, para el aumento del rendimiento de la cosecha, el mejoramiento de la calidad del fruto de la cosecha y para combatir los parásitos animales, en particular insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos que existen en la agricultura, la horticultura, la cría de animales, en bosques y elementos de ocio, en la protección de materiales y acopio así como en el sector de la higiene. Ellos se pueden emplear preferentemente como agentes fitosanitarios. Ellos son efectivos contra formas normalmente sensibles y resistentes, así como contra todos o algunos estadios de desarrollo. A los parásitos mencionados anteriormente pertenecen:

25

Parásitos del filum de los artrópodos, en particular de la clase de los arácnidos, p. ej., Acarus spp., Aceria sheldoni, Aculops spp., Aculus spp., Amblyomma spp., Amphitetranychus viennensis, Argas spp., Boophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia graminum, Bryobia praetiosa, Centruroides spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Dermacentor spp., Eotetranychus spp., Eptrimerus piri, Eutetranychus spp., Eriophyes spp., Glycyphagus domesticus, halotydeus destructor, Hemitarsonemus spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Latrodectus spp., Loxosceles spp., Metatetranychus spp., Neutrombicula autumnalis, Nupharsa spp., Oligonychus spp., Ornithodoros spp., Ornithonyssus spp., Panonychus spp., Phillocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Scorpio maurus, Steneotarsonemus spp., Steneotarsonemus spinki, Tarsonemus spp., tetranychus spp., Trombicula alfreddugesi, Vaejovis spp., Vasates lycopersici;

35

de la clase de los quilópodos, p. ej., Geophilus spp., Scutigera spp.;

40

del orden o de la clase de los Collembola p. ej., Onychiurus armatus.;

de la clase de los diplópodos, p. ej., Blaniulus guttulatus;

de la clase de los insectos, p. ej., del orden der Blattodea p. ej., Blattella asahinai, Blattella germanica, Blatta orientalis, Leucophaea maderae, Panclorua spp., Parcoblatta spp., Periplaneta spp., Supella longipalpa;

45

del orden de los coleópteros, p. ej., Acalymma vittatum, Acanthoscelides obtectus, Adoretus spp., Agelastica alni, Agriotes spp., Alphitobius diaperinus, Amphimallon solstitialis, Anobium punctatum, Anoplophora spp., Anthonomus spp., Anthrenus spp., Apion spp., Apogonia spp., Atomaria spp., Attagenus spp., Bruchidius

obtectus, Bruchus spp., Cassida spp., Cerotoma trifurcata, Ceutorrhynchus spp., Chaetocnema spp., Cleonus mendicus, Conoderus spp., Cosmopolites spp., Costelytra zealandica, Ctenicera spp., Curculio spp., Cryptolestes ferrugineus, Cryptorhynchus lapathi, Cilindrocopturus spp., Dermestes spp., Diabrotica spp., Dichrocrocis spp.,  
 5 Dicladispa armigera, Diloboderus spp., Epilachna spp., Epitrix spp., Faustinus spp., Gibbium psilloides, Gnathocerus cornutus, Hellula undalis, Heteronychus arator, Heteronyx spp., Hilamorfa elegans, Hilotrupes bajulus, Hypera postica, Hypomeces squamosus, Hypothenemus spp., Lachnosterna consanguinea, Lasioderma serricorne, Latheticus oryzae, Lathridius spp., Lema spp., Leptinotarsa decemlineata, Leucoptera spp.,  
 10 Lissorhoptrus oryzophilus, Lixus spp., Luperodes spp., Lyctus spp., Megascelis spp., Melanotus spp., Meligethes aeneus, Melolontha spp., Migdolus spp., Monochamus spp., Naupactus xanthographus, Necrobia spp., Niptus hololeucus, Oryctes rhinoceros, Oryzaeophilus surinamensis, Oryzaphagus oryzae, Otiorrhynchus spp., Oxycetonia jucunda, Phaedon cochleariae, Philophaga spp., Philophaga helleri, Phyllotreta spp., Popillia japonica, Premnotrypes spp., Prosthephanus truncatus, Psillodes spp., Ptinus spp., Rhizobius ventralis, Rhizopertha dominica, Sitophilus spp., Sitophilus oryzae, Sfenophorus spp., Stegobium paniceum, Sternechus spp., Symphiletes spp., Tanyecus spp., Tenebrio molitor, Tenebrioides mauretanicus, Tribolium spp.,  
 15 Trogoderma spp., Tychius spp., Xilotrechus spp., Zabrus spp.;

del orden de los dípteros, p. ej., Aedes spp., Agromyza spp., Anastrepha spp., Anopheles spp., Asphondilia spp., Bactrocera spp., Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Calliphora vicina, Ceratitis capitata, Chironomus spp., Chrysomyia spp., Chrysops spp., Chrysozona pluvialis, Cochliomyia spp., Contarinia spp., Cordilobia anthropophaga, Cricotopus silvestris, Culex spp., Culicoides spp., Culiseta spp., Cuterebra spp., Dacus oleae,  
 20 Dasyneura spp., Delia spp., Dermatobia hominis, Drosophila spp., Equinocnemus spp., Fannia spp., Gasterophilus spp., Glossina spp., Haematopota spp., hidrellia spp., hidrellia griseola, Hilemya spp., Hippobosca spp., Hypoderma spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Lutzomyia spp., Mansonia spp., Musca spp., Oestrus spp., Oscinella frit, Paratanytarsus spp., Paralauterborniella subcincta, Pegomyia spp., Phlebotomus spp., Phorbia spp., Phormia spp., Piophilina casei, Prodiptosis spp., Psila rosae, Rhagoletis spp., Sarcophaga spp., Simulium spp.,  
 25 Stomoxys spp., Tabanus spp., Tetanops spp., Tipula spp.;

del orden de los heterópteros, p. ej., Anasa tristis, Antestiopsis spp., Boisea spp., Blissus spp., Calocoris spp., Campilomma livida, Cavelerius spp., Cimex spp., Collaria spp., Creontiades dilutus, Dasynus piperis, Dichelops furcatus, Diconocoris hewetti, Dysdercus spp., Euschistus spp., Eurygaster spp., Heliopeltis spp., Horcias nobilellus, Leptocoris spp., Leptocoris varicornis, Leptoglossus phillopus, Lygus spp., Macropes excavatus,  
 30 Miridae, Monalonion atratum, Nezara spp., Oebalus spp., Pentomidae, Piesma quadrata, Piezodorus spp., Psallus spp., Pseudacysta perseae, Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophora spp., Stephanitis nashi, Tibraca spp., triatoma spp.;

del orden de los homópteros, p. ej., Acizzia acaciaebaileyanae, Acizzia dodonaeae, Acizzia uncatoides, Acrida turrata, Acyrthosipon spp., Acrogonia spp., Aeneolamia spp., Agonosцена spp., Aleyrodes proletella, Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus floccosus, Allocaridara malayensis, Amrasca spp., Anuraphis cardui, Aonidiella spp.,  
 35 Aphanostigma piri, Aphis spp., Arboridia apicalis, Arytainilla spp., Aspidiella spp., Aspidiotus spp., Atanus spp., Aulacorthum solani, Bemisia tabaci, Blastopsilla occidentalis, Boreioglycaspis melaleucae, Brachycaudus helichrysi, Brachycolus spp., Brevicoryne brassicae, Cacopsilla spp., Calligypona marginata, Carnecephala fulgida, Ceratovacuna lanigera, Cercopidae, Ceroplastes spp., Chaetosiphon fragaefolii, Chionaspis tegalensis, cloroita onukii, Chondracris rosea, Chromaphis juglandicola, Chrysomphalus ficus, Cicadulina mbila, Cocomytilus halli, Coccus spp., Cryptomyzus ribis, Cryptoneossa spp., Ctenarytaina spp., Dalbulus spp.,  
 40 dialeurodes citri, Diaphorina citri, Diaspis spp., Drosicha spp., Dysaphis spp., Dysmicoccus spp., Empoasca spp., Eriosoma spp., Erythroneura spp., Eucalyptolyma spp., Euphillura spp., Euscelis bilobatus, Ferrisia spp., Geococcus coffeae, Glycaspis spp., Heteropsilla cubana, Heteropsilla spinulosa, Homalodisca coagulata, Hyalopterus arundinis, Icerya spp., Idiocerus spp., Idioscopus spp., Laodelphax striatellus, Lecanium spp.,  
 45 Lepidosaphes spp., Lipaphis erysimi, Macrosiphum spp., Macrosteles facifrons, Mahanarva spp., Melanaphis sacchari, Metcalfiella spp., Metopolophium dirhodum, Monellia costalis, Monelliopsis pecanis, Myzus spp., Nasonovia ribisnigri, Nephrotettix spp., Nettigoniclla spectra, Nilaparvata lugens, Oncometopia spp., Orthezia praelonga, Oxya chinensis, Pachypsilla spp., Parabemisia myricae, Paratrioza spp., Parlatoria spp., Pemphigus spp.,  
 50 Peregrinus maidis, fenacoccus spp., Phloeomyzus passerinii, Phorodon humuli, Phloxera spp., Pinnaspis aspidistrae, Planococcus spp., Prosopidopsilla flava, Protospulvinaria piriformis, Pseudaulacaspis pentagona, Pseudococcus spp., Psillobius spp., Psilla spp., pteromalus spp., pirilla spp., Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Rastrococcus spp., Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus titanus, Schizaphis graminum, Selenaspis articulatus, Sogata spp., Sogatella furcifera, Sogatodes spp., Stictocephala festina, Siphoninus phillyreae, Tenalaphara malayensis, tetragonocephala spp., Tinocallis caryaefoliae, Tomaspis spp., Toxoptera spp.,  
 55 trialeurodes vaporariorum, Trioza spp., Typhlocyba spp., Unaspis spp., Viteus vitifolii, Zyginia spp.;

del orden de los himenópteros, p. ej., Acromyrmex spp., Athalia spp., Atta spp., Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Sirex spp., Solenopsis invicta, Tapinoma spp., Urocera spp., Vespa spp., Xeris spp.;

60 del orden de los isópodos, p. ej., Armadillidium vulgare, Oniscus asellus, Porcellio scaber;

del orden de los isópteros, p. ej., Coptotermes spp., Cornitermes cumulans, Cryptotermes spp., Incisitermes spp.,

Microtermes obesi, Odontotermes spp., Reticulitermes spp.;

del orden de los lepidópteros, p. ej., Achroia grisella, Acronicta major, Adoxophyes spp., Aedia leucomelas, Agrotis spp., Alabama spp., Amyeloides transitella, Anarsia spp., Anticarsia spp., Argyroploce spp., Barathra brassicae, Borbo cinnara, Bucculatrix thurberiella, Bupalus piniarius, Busseola spp., Cacoecia spp., Caloptilia theivora, Capua reticulana, Carpocapsa pomonella, Carposina niponensis, Cheimatomia brumata, Chilo spp., Choristoneura spp., Clysia ambiguella, Cnaphalocerus spp., Cnaphalocrocis medinalis, Cnephasia spp., Conopomorpha spp., Conotrachelus spp., Copitarsia spp., Cydia spp., Dalaca noctuides, Diaphania spp., Diatraea saccharalis, Earias spp., Ecdytolopha aurantium, Elasmopalpus lignosellus, Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp., Epiphyas postvittana, Etiella spp., Eulia spp., Eupoecilia ambiguella, Euproctis spp., Euxoa spp., Feltia spp., Galleria mellonella, Gracillaria spp., Grapholitha spp., Hedilepta spp., Helicoverpa spp., Heliothis spp., Hofmannophila pseudospretella, Homoeosoma spp., Homona spp., Hyponomeuta padella, Kakivoria flavofasciata, Laphygma spp., Laspeyresia molesta, Leucinodes orbonalis, Leucoptera spp., Lithocolletis spp., Lithophane antennata, Lobesia spp., Loxagrotis albicosta, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma neustria, Maruca testulalis, Mamstra brassicae, Melanitis leda, Mocis spp., Monopis obviella, Mythimna separata, Nemapogon cloacellus, Nymphula spp., Oiketicus spp., Oriana spp., Orthaga spp., Ostrinia spp., Oulema oryzae, Panolis flammea, Parnara spp., Pectinophora spp., Perileucoptera spp., Phthorimaea spp., Phillocnistis citrella, Phyllonorycter spp., Pieris spp., Platynota stultana, Plodia interpunctella, Plusia spp., Plutella xylostella, Prays spp., Prodenia spp., Protoparce spp., Pseudaletia spp., Pseudaletia unipuncta, Pseudoplusia includens, Pirausta nubialis, Rachiplusia nu, Schoenobius spp., Scirpophaga spp., Scirpophaga innotata, Scotia segetum, Sesamia spp., Sesamia inferens, Sparganothis spp., Spodoptera spp., Spodoptera praefica, Stathmopoda spp., Stomopteryx subsecivella, Synanthedon spp., Tectia solanivora, Thermesia gemmatilis, Tinea cloacella, Tinea pellionella, Tineola bisselliella, Tortrix spp., Trichophaga tapetzella, Trichoplusia spp., Tryporyza incertulas, Tuta absoluta, Virachola spp.;

del orden de los ortópteros o saltaríos, p. ej., Acheta domesticus, Dichroplus spp., Grillotalpa spp., Hieroglyphus spp., Locusta spp., Melanoplus spp., Schistocerca gregaria;

del orden de los anopluros, p. ej., Damalinia spp., Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Philloera vastatrix, Phtirus pubis, Trichodectes spp.;

del orden de los psocópteros, p. ej., Lepinotus spp., Liposcelis spp.;

del orden de los sifonápteros, p. ej., Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp., Pulex irritans, Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis;

del orden de los tisanópteros, p. ej., Anaphothrips obscurus, Balaiothrips biformis, Drepanothrips reuteri, Enneothrips flavens, Frankliniella spp., Heliothrips spp., Hercinothrips femoralis, Rhipiphorotheus cruentatus, Scirtothrips spp., Taeniothrips cardamomi, Thrips spp.;

del orden de los cigentomas (= Thysanura), p. ej., Ctenolepisma spp., Lepisma saccharina, Lepismodes inquilinus, Thermobia domestica;

de la clase de los sínfilos, p. ej., Scutigera spp.;

Parásitos del filum de los moluscos, en particular de la clase de los bivalvos, p. ej., Dreissena spp., así como de la clase de los Gastropoda p. ej., Arion spp., Biomphalaria spp., Bulinus spp., Deroceras spp., Galba spp., Lymnaea spp., Oncomelania spp., Pomacea spp., Succinea spp.;

Parásitos animales de los filum de los platelmintos y nematodos, p. ej., Ancilostoma duodenale, Ancilostoma ceilanicum, acilostoma braziliensis, Ancilostoma spp., Ascaris spp., Brugia malayi, Brugia timori, Bunostomum spp., Chabertia spp., Clonorchis spp., Cooperia spp., Dicrocoelium spp., Dictyocaulus filaria, Diphillobothrium latum, Dracunculus medinensis, Equinococcus granulosus, Equinococcus multilocularis, Enterobius vermicularis, Fasciola spp., Haemonchus spp., Heterakis spp., Hymenolepis nana, Hyostrongylus spp., Loa Loa, Nematodirus spp., Oesophagostomum spp., Opisthorchis spp., Onchocerca volvulus, Ostertagia spp., Paragonimus spp., Schistosoma spp., Strongiloides fuelleborni, Strongiloides stercoralis, Stroniloides spp., Taenia saginata, Taenia solium, Trichinella spiralis, Trichinella nativa, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella pseudopsiralis, Trichostrongylus spp., Trichuris trichuria, Wuchereria bancrofti;

parásitos del filum de los Nematoda, es decir, nematodos parásitos de plantas, en particular Aphelenchoides spp., Bursaphelenchus spp., Ditylenchus spp., Globodera spp., Heterodera spp., Longidorus spp., Meloidogyne spp., Pratylenchus spp., Radopholus spp., Trichodorus spp., Tylenchulus spp., Xiphinema spp., Helicotylenchus spp., Tylenchorhynchus spp., Scutellonema spp., Paratrichodorus spp., Meloinema spp., Paraphelenchus spp., Aglenchus spp., Belonolaimus spp., Nacobbus spp., Rotylenchulus spp., Rotylenchus spp., Neotylenchus spp., Paraphelenchus spp., Dolichodorus spp., Hoplolaimus spp., Punctodera spp., Criconemella spp., Quinisulcius spp., Hemicliophora spp., Anguina spp., Subanguina spp., Hemicriconemoides spp., Psilenchus spp., Pseudohalenchus spp., Criconemoides spp., Cacomorphus spp.

Además, en el sugrupo de los protozoos puede combatirse el orden de los coccidios, p. ej., *Eimeria* spp.

La presente invención además se refiere a formulaciones y formas de uso preparadas a partir de las mismas en forma de composiciones para la protección de cultivos y/o plaguicidas, por ejemplo, licores para goteo, rociado y pulverización, que comprenden al menos uno de los ingredientes activos de la invención. En algunos casos, las formas de uso comprenden más agentes para la protección de cultivos y/o plaguicidas y/o adyuvantes que mejoran la acción, tales como penetrantes, por ej., aceites vegetales, por ejemplo aceite de colza, aceite de girasol, aceites minerales, por ejemplo aceites de parafina, ésteres de alquilo de ácidos grasos vegetales, por ejemplo metilo éster de aceite de colza, o metilo éster de aceite de soja, o alcoxilatos de alcanol y/o dispersantes, por ejemplo alquilsiloxanos y/o sales, por ejemplo sales de amonio o fosfonio orgánicas o inorgánicas, por ejemplo sulfato de amonio o hidrógeno fosfato de diamonio y/o promotores de retención, por ejemplo sulfosuccinato de dioctilo o polímeros de hidroxipropilo guar y/o humectantes, por ejemplo glicerol y/o fertilizantes, por ejemplo fertilizantes que contienen amonio, potasio, o fósforo.

Las formulaciones habituales son, por ejemplo, líquidos hidrosolubles (LH), concentrados de emulsión (CE), emulsiones en agua (EA), concentrados de suspensión (SC, SE, FS, ROD), gránulos dispersables en agua (GA), gránulos (GR) y concentrados en cápsulas (CC); estos y otros posibles tipos de formulación se describen, por ejemplo, en Crop Life International y en las Especificaciones de Plaguicidas, Manual sobre el desarrollo y uso de las especificaciones FAO y WHO para plaguicidas, los Documentos sobre Protección y Producción de Plantas FAO – 173, preparados por la Junta FAO/WHO sobre Especificaciones de Plaguicidas, 2004, ISBN: 9251048576. Las formulaciones opcionalmente comprenden, como también uno o más ingredientes activos de la invención, más ingredientes agroquímicos activos.

Preferentemente se trata de formulaciones o formas de uso que comprenden adyuvantes, por ejemplo, diluyentes, disolventes, promotores de la espontaneidad, vehículos, emulsionantes, dispersantes, anticongelantes, biocidas, espesantes y/u otros adyuvantes, por ejemplo adyuvantes. Un adyuvante en este contexto es un componente que intensifica el efecto biológico de la formulación, sin el componente mismo que tiene un efecto biológico. Ejemplos de adyuvantes son los agentes que promueven la retención, dispersión, unión a la superficie de la hoja o penetración.

Estas formulaciones se producen de una manera conocida, por ejemplo, mezclando los ingredientes activos con adyuvantes, por ejemplo diluyentes, disolventes y/o vehículos sólidos y/u otros adyuvantes, por ejemplo tensoactivos. Las formulaciones se producen o bien en las plantas adecuadas para la producción o bien antes o durante la aplicación.

Los adyuvantes que se usan pueden ser sustancias adecuadas para impartir propiedades especiales, tales como ciertas propiedades físicas, técnicas y/o biológicas, a la formulación del ingrediente activo, o a las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones (por ejemplo composiciones para la protección de cultivos listos para usar tales como licores para pulverización o productos para el tratamiento de semillas).

Los diluyentes adecuados son, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, clorobencenos), los alcoholes y polioles (los cuales, de ser apropiado), además pueden ser sustituidos, esterificados y/o esterificados), las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), ésteres (incluyendo grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas sustituidas y no sustituidas, amidas, lactamos (tales como N-alquilpirrolidonas) y lactosas, las sulfonas y los sulfóxidos (tal como dimetilsulfóxido).

Si el diluyente usado es el agua, además es posible por ejemplo, usar disolventes orgánicos como disolventes adyuvantes. Los disolventes líquidos adecuados son esencialmente: aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, aromáticos clorados, o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo fracciones de aceite mineral, aceites minerales y vegetales, alcoholes, tales como butanol o glicol, y sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metilo etilo cetona, metilo isobutilo cetona o ciclohexanona, solventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y agua.

En principio, es posible usar todos los disolventes adecuados. Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos, tales como clorobencenos, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano, parafinas, fracciones de petróleo, aceites minerales y vegetales, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol o glicol, y sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metilo etilo cetona, metilo isobutilo cetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, tales como dimetilsulfóxido, y además agua.

En principio, es posible usar todos los vehículos adecuados. Los vehículos útiles incluyen especialmente: por ejemplo sales de amonio y minerales de la tierra naturales, tales como caolinas, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomea, y minerales sintéticos de la tierra, tales como sílice finamente dividido, alúmina y silicatos naturales o sintéticos, resinas, ceras y/o fertilizantes sólidos. Las mezclas de estos vehículos se pueden usar de igual modo. Los vehículos útiles para gránulos incluyen: por ejemplo rocas molidas y naturales fraccionadas, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, y además gránulos sintéticos de metales inorgánicos y orgánicos

y además gránulos de material orgánico, tales como el aserrín, papel, las cáscaras de coco, mazorcas de maíz y los tallos de tabaco.

5 Los diluyentes gaseosos licuados o disolventes además se pueden usar. Los vehículos o diluyentes particularmente adecuados son aquéllos que son gaseosos a temperatura ambiente y a presión atmosférica, por ejemplo gases propulsores en aerosol, tales como los halohidrocarburos, y además butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono.

10 Ejemplos de emulsionantes y/o espumantes, dispersantes o humectantes con propiedades iónicas o no iónicas, o mezclas de estos tensioactivos, son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o ácido naftalenosulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, con fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínico, derivados taurinos (preferentemente alquil tauratos), ésteres fosfóricos de alcoholes polietoxilados o fenoles, ésteres de ácido graso de polioles, y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilarilo poliglicol éteres, alquilo sulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, hidrolisados de proteínas, licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa. La presencia de un tensioactivo es ventajosa cuando uno de los ingredientes activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación se realiza en el agua.

20 Otros adyuvantes que pueden estar presentes en las formulaciones y las formas de uso que derivan de los mismos incluyen tintes tales como los pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, y azul de Prusia, y colorantes orgánicos, tales como colorantes de alizarina, colorantes estoicos, y colorantes de ftalocianina metálica, y nutrientes y oligonutrientes, tales como las sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

Los componentes adicionales pueden ser estabilizantes, tales como estabilizantes fríos, conservantes, antioxidantes, estabilizantes livianos, u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física. Los espumantes o antiespumantes también pueden estar presentes.

25 Agentes de pegajosidad, tales como carboximetilcelulosa y los polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o redes cristalinas, tales como la goma arábica, el alcohol polivinílico y el acetato de polivinilo, u otros fosfolípidos naturales, tales como las cefalinas, y lecitinas y los fosfolípidos sintéticos, también pueden estar presentes como adyuvantes adicionales en las formulaciones y las formas de uso que derivan de las mismas. Otros adyuvantes pueden ser aceites minerales y vegetales.

30 Si es apropiado, las formulaciones y las formas de uso que derivan de las mismas también pueden comprender otros adyuvantes. Ejemplos de estos aditivos incluyen fragancias, coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, penetrantes, promotores de retención, estabilizantes, secuestrantes, agentes formadores de complejos, humectantes, dispersantes. En general, los ingredientes activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido habitualmente usado para fines de formulación.

35 Los promotores de retención útiles incluyen todas aquellas sustancias que reducen la tensión superficial dinámica, por ejemplo sulfosuccinato de dioctilo, o aumentan la viscoelasticidad, por ejemplo polímeros de hidroxipropilguar.

40 Los agentes de penetración útiles en el presente contexto son todas aquellas sustancias que se usan normalmente para mejorar la penetración de los ingredientes agroquímicos activos en plantas. Los penetrantes se definen en este contexto por su capacidad para penetrar desde el licor de aplicación (generalmente acuoso) y/o desde el recubrimiento de pulverización dentro de la cutícula de la planta y de este modo incrementar la movilidad de los ingredientes activos en la cutícula. El procedimiento que se describe en la literatura (Baur et al., 1997, Pesticide Science 51, 131-152) se puede usar para determinar esta propiedad. Ejemplos incluyen alcoxilatos de alcohol tal como etoxilato graso de coco (10) o isotridecilo etoxilato (12), ésteres de ácido graso, por ejemplo metilo éster de aceite de colza o metilo éster de aceite de soja, alcoxilatos de amina grasa, por ejemplo etoxilato de amina de sebo (15) o sales de amonio y/o fosfonio, por ejemplo sulfato de amonio o hidrógeno fosfato de diamonio.

45 Las formulaciones contienen preferentemente entre 0,00000001 y 98 % en peso de principio activo o especialmente preferente entre 0,01 y 95 % en peso de principio activo, especialmente preferente entre 0,5 y 90 % en peso de principio activo, respecto del peso de la formulación.

50 El contenido del ingrediente activo de las formas de uso (composiciones de protección del cultivo) preparadas a partir de las formulaciones puede variar dentro de límites amplios. La concentración del ingrediente activo de las formas de uso puede estar normalmente entre 0,00000001 % y 95 % en peso del ingrediente activo, preferentemente entre 0,00001 % y 1 % en peso, basado en el peso de la forma de uso. Los compuestos se aplican de manera habitual apropiada para las formas de uso.

55 Los principios activos de la invención en general pueden estar disponibles además en sus formulaciones usuales en el mercado así como en las formas de presentación preparadas con estas formulaciones mezcladas con otros principios activos como fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas, insecticidas, microbicidas, fertilizantes, cebos, agentes esterilizadores, sinergistas, protectores, semiquímicos y/o reguladores de crecimiento, para así por ejemplo ampliar el espectro de acción, prolongar la duración del efecto, aumentar la velocidad de acción, evitar la



repelencia o prevenir la evolución de resistencias. Por lo demás tales combinaciones pueden mejorar el crecimiento de las plantas, aumentar la tolerancia de temperaturas elevadas o bajas, a la sequía o al contenido de agua o sal en el suelo, incrementar la floración, facilitar la cosecha y aumentar los rendimientos de cosecha, acelerar la maduración, aumentar la calidad y/o el valor nutritivo de los productos cosechados, prolongar la capacidad de almacenamiento y/o mejorar la procesabilidad de los productos de cosecha. Por lo general, mediante la combinación de los principios activos de la invención y los asociados de mezcla se obtienen efectos sinérgicos, es decir, la efectividad de las respectivas mezclas es mayor que la efectividad de los componentes individuales. En general, las combinaciones pueden usarse tanto para aplicación a las semillas como también en forma de mezclas previas, de tanque o mezclas listas para usar.

Los principios activos especificados aquí por su "nombre común" se conocen y describen, por ejemplo, en el Pesticide Manual ("The Pesticide Manual", 14ª Ed., British Crop Protection Council 2006) o pueden buscarse en internet (por ejemplo <http://www.alanwood.net/pesticides>).

Insecticidas / acaricidas / nematocidas adecuados como asociados de mezcla son:

(1) Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), por ejemplo,

carbamatos, por ejemplo, Alanycarb, Aldicarb, Bendiocarb, Benfuracarb, Butocarboxim, Butoxicarboxim, Carbaril, Carbofuran, Carbosulfan, Etiofencarb, Fenobucarb, Formetanato, Furatiocarb, Isoprocarb, Metiocarb, Metomil, Metolcarb, Oxamil, Pirimicarb, Propoxur, Tiodicarb, Tiofanox, Triazamato, Trimetacarb, XMC, y Xililcarb; u

organofosfatos, por ejemplo, Acefatos, Azametifos, Azinfos-etílico, Azinfos-metilico, Cadusafos, Cloretoxifos, Clorfenvinfos, Clormefos, Clorpirifos, Clorpirifos-metilico, Coumafos, Cianofos, Demeton-S-metilico, Diazinon, Diclorvos/DDVP, Dicrotofos, Dimetoato, Dimetilvinfos, Disulfoton, EPN, Etion, Etoprofos, Fampur, Fenamifos, Fenitroton, Fention, Fostiazato, Heptenofos, Imiciafos, Isofenfos, O-(metoxiaminotio-fosfoil) salicilato de isopropilo, Isoxation, Malation, Mecarbam, Metamidofos, Metidation, Mevinfos, Monocrotofos, Naled, Ometoato, Oxidemeton-metilico, Paration, Paration-metilico, Fentoato, Forato, Fosadona, Fosmet, Fosfamidona, Foxim, Pirimifos-metilico, Profenofos, Propetamfos, Protiofos, Piraclofos, Piridafention, Quinalfos, Sulfotep, Tebupirimfos, Temefos, Terbufos, Tetraclorvinfos, Tiometon, Triazofos, Triclorfon y Vamidotion.

(2) Antagonistas de los canales de cloruro activados por GABA, por ejemplo, organoclorados de ciclodieno, por ejemplo, Clordano y Endosulfan; o fenilpirazoles (fiproles), por ejemplo Etiprol y Fipronilo.

(3) Moduladores del canal de sodio / bloqueadores del canal de sodio dependiente del voltaje, por ejemplo,

piretroides, por ejemplo, Acrinatrina, Aletrina, Aletrina d-cis-trans, Aletrina d-trans, Bifentrina, Bioaletrina, isómero S-ciclopentenilo de bioaletrina, Bioresmetrina, Cicloprotrina, Ciflutrina, beta-Ciflutrina, Cihalotrina, lambda-Cihalotrina, gamma-Cihalotrina, Cipermetrina, alfa-Cipermetrina, beta-Cipermetrina, teta-Cipermetrina, zeta-Cipermetrina, Cffifenotrina [isómeros (1R)-trans], Deltametrina, Empentrina [isómeros (EZ)-(1R)], Esfenvalerato, Etofenprox, Fenpropatrina, Fenvalerato, Flucitrinato, Flumetrina, tau-Fluvalinato, Halfenprox, Imiprotrina, Kadetrina, Permetrina, Fenotrina [isómero (1R)-trans], Praletrina, Piretrina (piretrum), Resmetrina, Silafluofeno, Teflutrina, Tetrametrina, Tetrametrina [isómeros (1R)], Tralometrina y Transflutrina o DDT; o Metoxiclor.

(4) Agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), por ejemplo,

neonicotinoides, por ejemplo, acetamiprid, Clotianidina, Dinotefuran, Imidacloprid, Nitenpiram, Tiacloprid y Tiametoxam; o  
nicotina o  
sulfoxaflor.

(5) Activadores alostéricos del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR), por ejemplo, espinosinas, por ejemplo Spinetoram y Spinosad.

(6) Activadores de los canales de cloruro, por ejemplo avermectinas / milbemicinas, por ejemplo abamectina, benzoato de emamectina, lepimectina y milbemectina.

(7) Miméticos de hormonas juveniles, por ejemplo,

análogos de hormonas juveniles, por ejemplo, Hidropreno, Quinopreno y Metopreno; o Fenoxicab o Piriproxifen.

(8) Diversos inhibidores no específicos (multisitio), por ejemplo,

haluros de alquilo, por ejemplo, bromuro de metilo y otros haluros de alquilo; o

Cloropicrina; o fluoruro de azufre; o Borax; o tártaro emético.

(9) Bloqueantes selectivos de la alimentación de homópteros, por ejemplo Pimetrozina o Flonicamida.

(10) Inhibidores de crecimiento de ácaros, por ejemplo Clofentezina, Diflovidazina, Hexitiazox o Etoxazol.

5 (11) Alteradores microbianos de las membranas del intestino medio de insectos, por ejemplo *Bacillus thuringiensis* subespecie *israelensis*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus thuringiensis* subespecie *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subespecie *kurstaki*, *Bacillus thuringiensis* subespecie *tenebrionis*, y proteínas del cultivo BT: Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1Fa, Cry2Ab, mCry3A, Cry3Ab, Cry3Bb, Cry34/35Ab1, o *Bacillus sphaericus*.

10 (12) Inhibidores de ATP sintasa mitocondrial, por ejemplo Diafentiurón; o acaricidas de organotina, por ejemplo Azociclotina, Cihexatina y Óxido de fenbutatina; o Propargita; Tetradifón.

(13) Desacopladores de fosforilación oxidativa por medio de interrupción del gradiente de protones, por ejemplo clorfenapir, DNOC y Sufluramida.

15 (14) Bloqueantes de canales de receptores nicotínicos de acetilcolina, por ejemplo Bensultap, Clorhidrato de cartap, Tiociclam y Tiosultap-sodio.

(15) Inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 0, por ejemplo Bistrifluron, Clorfluazuron, Diflubenzuron, Flucicloxuron, Flufenoxuron, Hexaflumuron, LufenuroN, NovaluroN, Noviflumuron, Teflubenzuron y Triflumuron.

(16) Inhibidores de biosíntesis de quitina, de tipo 1, por ejemplo Buprofezina.

20 (17) Disruptores de muda, por ejemplo Ciromazina.

(18) Agonistas del receptor de ecdisona, por ejemplo Clomaenozida, Halofenozida, Metoxifenozida y Tebufenozida.

(19) Agonistas de receptor de octopamina, por ejemplo Amitraz.

25 (20) Inhibidores de transporte de electrones del complejo III mitocondrial, por ejemplo Hidrametilnón; Acequinocil o Fluacropirim.

(21) Inhibidores de transporte de electrones del complejo I mitocondrial, por ejemplo acaricidas METI, por ejemplo Fenazaquina, Fenpiroximato, Pirimidifeno, Piridabeno, Tebufenpirad, Tolfenpirad o Rotenona (Derris).

(22) Bloqueantes de canales de sodio dependientes de voltaje, por ejemplo Indoxacarb; Metaflumizona.

30 (23) Inhibidores de acetil CoA carboxilasa, por ejemplo derivados del ácido tetrónico y tetrámico, por ejemplo Eespirodiclofeno, Eespiromesifeno y Eespirotetramato.

(24) Inhibidores del transporte de electrones del complejo IV, por ejemplo fosfinas, por ejemplo Fosfuro de aluminio, Fosfuro de calcio, Fosfina y Fosfuro de cinc; o Cianuro.

35 (25) Inhibidores de transporte de electrones del complejo II mitocondrial, por ejemplo Cienopirafeno.

(28) Moduladores del receptor de rianodina, por ejemplo, diaminas, por ejemplo, Clorantraniliprol y Flubendimida.

Otros ingredientes activos con un modo de acción conocido o desconocido, por ejemplo, Amidoflumet, Azadiractina, Benclotiaz, Benzoximato, Bifenazato, Bromopropilato, Quinometionato, Criolita, Ciantraniliprol (Ciazipir), Ciflometofeno, Dicofol, Diflovidazina, Fluensulfona, Flufenerim, Flufiprol, Fluopiram, Fufenozida, Imidaclothiz, Iprodiona, Meperflutrina, Piridalilo, Pirifluquinazona, Tetrametilflutrina, y yodometano; otros productos basados en *Bacillus firmus* (incluyendo aunque sin quedar limitados a la cepa CNCM I-1582, tal como, por ejemplo, VOTIVO™, BioNem) o uno o más de los siguientes compuestos activos conocidos:

45 3-bromo-N-{2-bromo-4-cloro-6-[(1-ciclopropiletil)carbamoil]fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2005/077934), 4-[[[6-bromopirid-3-il)metil](2-fluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115644), 4-[[[6-fluoropirid-3-il)metil](2,2-difluoroetil)amino]furan-2(5H)-ona

(conocida por el documento WO2007/115644), 4-[[2-cloro-1,3-tiazol-5-il]metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115644), 4-[[6-cloropirid-3-il]metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115644), flupiradifurona, 4-[[6-cloro-5-fluorpirid-3-il]metil](metil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115643), 4-[[5,6-dicloropirid-3-il]metil](2-fluoroetil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115646), 4-[[6-cloro-5-fluorpirid-3-il]metil](ciclopropil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida por el documento WO2007/115643), 4-[[6-cloropirid-3-il]metil](ciclopropil)-amino}furan-2(5H)-ona (conocida del documento EP-A-0 539 588), 4-[[6-cloropirid-3-il]metil](metil)amino}furan-2(5H)-ona (conocida del documento EP-A-0 539 588), {[1-(6-cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (conocida por el documento WO2007/149134) y sus diaestereómeros {[1(R)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (A) y {[1(S)-1-(6-cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (B) (también conocida por el documento WO2007/149134) así como diastereómeros [(R)-metil(óxido){1(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (A1) y [(S)-metil(óxido){1(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (A2), denominada como grupo de diastereómeros A (conocida por el documento WO 2010/074747, WO 2010/074751), [(R)-metil(óxido){1(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (B1) y [(S)-metil(óxido){1(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]- $\lambda^4$ -sulfaniliden}cianamida (B2), denominada como grupo de diastereómeros B (también conocida por el documento WO 2010/074747, WO 2010/074751) y 11-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-12-hidroxi-1,4-dioxo-9-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-11-en-10-ona (conocida por el documento WO2006/089633), 3-(4'-fluoro-2,4-dimetilbifenil-3-il)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocida por el documento WO2008/067911), 1-[2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil]-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (conocida por el documento WO2006/043635), Afidopiropeno (conocido por el documento WO2008/066153), 2-ciano-3-(difluorometoxi)-N,N-dimetilbencensulfonamida (conocida del documento WO2006/056433), 2-ciano-3-(difluorometoxi)-N-metilbencensulfonamida (conocida por el documento WO2006/100288), 2-ciano-3-(difluorometoxi)-N-etilbencensulfonamida (conocida por el documento WO2005/035486), 4-(difluorometoxi)-N-etil-N-metil-1,2-benzotiazol-3-amin-1,1-dióxido (conocido por el documento WO2007/057407), N-[1-(2,3-dimetilfenil)-2-(3,5-dimetilfenil)etil]-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-amin (conocida por el documento WO2008/104503), {1'-[(2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]-5-fluorespiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il](2-cloropiridin-4-il)metanona (conocida por el documento WO2003/106457), 3-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona (conocida por el documento WO2009/049851), 3-(2,5-dimetilfenil)-8-metoxi-2-oxo-1,8-diazaespiro[4.5]dec-3-en-4-il-etilcarbonato (conocido por el documento WO2009/049851), 4-(But-2-in-1-iloxi)-6-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-fluorpirimidina (conocida por el documento WO2004/099160), (2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)(3,3,3-trifluoropropil)-malononitrilo (conocido por el documento WO2005/063094), (2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-malononitrilo (conocido por el documento WO2005/063094), 8-[2-(ciclopropilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenoxi]-3-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano (conocido por el documento WO2007/040280), Flometoquina, PF1364 (CAS-Reg.Nr. 1204776-60-2) (conocido del documento JP2010/018586), 5-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (conocido por el documento WO2007/075459), 5-[5-(2-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (conocido por el documento WO2007/075459), 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-2-metil-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]benzamida (conocida por el documento WO2005/085216), 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](ciclopropil)amino}-1,3-oxazol-2(5H)-ona, 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](2,2-difluoroetil)amino}-1,3-oxazol-2(5H)-ona, 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](etil)amino}-1,3-oxazol-2(5H)-ona, 4-[[6-cloropiridin-3-il]metil](metil)amino}-1,3-oxazol-2(5H)-ona (todas conocidas por el documento WO2010/005692), Pyflubumida (conocida por el documento WO2002/096882), 2-[2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)-amino]-5-cloro-3-metilbenzoil]-2-metilhidrazincarboxilato de metilo (conocido por el documento WO2005/085216), 2-[2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]-5-ciano-3-metilbenzoil]-2-etilhidrazincarboxilato de metilo (conocido por el documento WO2005/085216), 2-[2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]-5-ciano-3-metilbenzoil]-2-metilhidrazin-carboxilato de metilo (conocido por el documento WO2005/085216), 2-[3,5-dibromo-2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)-amino]benzoil]-1,2-dietilhidrazincarboxilato de metilo (conocido por el documento WO2005/085216), 2-[3,5-dibromo-2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]-benzoil]-2-etilhidrazincarboxilato de metilo (conocido por el documento WO2005/085216), (5RS,R7RS;5RS,R7SR)-1-(6-cloro-3-piridilmetil)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-7-metil-8-nitro-5-propoxiimidazo[1,2-a]piridina (conocida por el documento WO2007/101369), 2-[6-[2-(5-fluoropiridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]pirimidina (conocida por el documento WO2010/006713), 2-[6-[2-(piridin-3-il)-1,3-fluazol-5-il]piridin-2-il]pirimidina (conocida por el documento WO2010/006713), 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)-fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2010/069502), 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2010/069502), N-[2-(terc-butilcarbamoil)-4-ciano-6-metilfenil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2010/069502), N-[2-(terc-butilcarbamoil)-4-ciano-6-metilfenil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (conocida por el documento WO2010/069502), (1E)-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N'-ciano-N-(2,2-difluoroetil)-etanimidamida (conocida por el documento WO2008/009360), N-[2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-cloro-6-metilfenil]-3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (bekannt aus CN102057925), 2-[3,5-dibromo-2-([3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]carbonil)amino]benzoil]-2-etil-1-metilhidrazin-carboxilato de metilo (conocido por el documento WO2011/049233), heptaflutrina, piriminoestrobina, flufenoxiestrobina y 3-cloro-N<sup>2</sup>-(2-cianopropan-2-il)-N<sup>1</sup>-[4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan-2-il)-2-metilfenil]ftalamida (conocida por el documento WO2012/034472).

65 Fungicidas adecuados como asociados de mezcla son:

(1) Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol, como por ejemplo Aldimorf, Azaconazol, Bitertanol, bromouconazol, Cyproconazol, Diclobutrazol, Difenconazol, Diniconazol, Diniconazol-M, Dodemorf, Dodemorf acetato, Epoxiconazol, Etaconazol, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenhexamida, Fenpropidina, Fenpropimorf, Fluquinconazol, Flurprimidol, Flusilazol, Flutriafol, furconazol, furconazol-Cis, Hexaconazol, Imazalilo, Imazalilo sulfato, Imibenconazol, Ipconazol, Metconazol, Myclobutanilo, Naftifina, Nuarimol, Oxpoconazol, Paclobutrazol, Pefurazoat, Penconazol, Piperalina, Procloroaz, Propiconazol, Protioconazol, Piributicarb, Pirifenox, Quinconazol, Simeconazol, Spiroxamina, Tebuconazol, Terbinafina, Tetraconazol, Triadimefon, Triadimenol, Tridemorf, Triflumizol, Triforina, Triticonazol, Uniconazol, Uniconazol-p, Viniconazol, Voriconazol, 1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)cicloheptanol, metil-1-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato, N'-{5-(difluorometil)-2-metil-4-[3-(trimetilsilil)propoxi]fenil}-N-etil-N-metilimidofornamida, N-etil-N-metil-N'-{2-metil-5-(trifluorometil)-4-[3-(trimetilsilil)propoxi]fenil}-imidofornamida y O-[1-(4-metoxifenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-il]-1H-imidazol-1-carbotioato.

(2) Inhibidores de la respiración (inhibidores de las cadenas respiratorias), como por ejemplo Bixafeno, Boscalida, Carboxino, Diflumentorim, Fenfuram, Fluopiram, Flutolanil, Fluxaproxad, Furametpir, Furmeciclo, Isopirazam mezcla del racemato sin-epímero 1RS,R4SR, 9RS y del racemato anti-epímero 1RS,R4SR, 9SR, isopirazam (racemato anti-epímero), isopirazam (enantiómero anti-epímero 1R, 4S,R9S), isopirazam (enantiómero anti-epímero 1S,R4R, 9R), isopirazam (racemato sin-epímero 1RS,R4SR, 9RS), isopirazam (enantiómero sin-epímero 1R, 4S,R9R), isopirazam (enantiómero sin-epímero 1S,R4R, 9S), Mepronilo, Oxycarboxina, Penflufen, Pentiopirad, Sedaxano, Tifluzamida, 1-metil-N-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-N-[4-fluoro-2-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)fenil]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-[1-(2,4-diclorofenil)-1-metoxipropan-2-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 5,8-difluoro-N-[2-(2-fluoro-4-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]fenil)etil]quinazolin-4-amina, N-[9-(diclorometilen)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-[(1S,R4R)-9-(diclorometilen)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida y N-[(1R, 4S)-9-(diclorometilen)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

(3) Inhibidores de la respiración (inhibidores de las cadenas respiratorias) en el complejo III de la cadena respiratoria, como por ejemplo Ametoctradina, Amisulbrom, Azoxiestrobina, Cyazofamida, Coumetoxiestrobina, Coumoxiestrobina, Dimoxiestrobina, Enestroburina, Famoxadona, Fenamidona, Fenoxiestrobina, Fluoxaestrobina, Kresoxim-metilo, Metominoestrobina, Orysaestrobina, Picoxiestrobina, Piracloestrobina, Pirametoestrobina, Piraoxiestrobina, Piribencarb, Triclopircarb, Trifloxiestrobina, (2E)-2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluorpirimidin-4-il]oxi]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida, (2E)-2-(metoxiimino)-N-metil-2-(2-[[[(1E)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etiliden]amino]oxi]metil]fenil)etanamida, (2E)-2-(metoxiimino)-N-metil-2-2-[[[(E)-1-[[1-3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]metil]fenil]etanamida, (2E)-2-2-[[[(1E)-1-(3-[[[(E)-1-fluoro-2-fenilethenil]oxi]fenil]etiliden]amino]oxi]metil]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida, (2E)-2-2-[[[(2E, 3E)-4-(2,6-diclorofenil)but-3-en-2-iliden]amino]oxi]metil]fenil)-2-(metoxiimino)-N-metiletanamida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-3-carboxamida, 5-metoxi-2-metil-4-(2-[[[(1E)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etiliden]amino]oxi]metil]fenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, (2E)-2-2-[[[ciclopropil]-(4-metoxifenil)imino]metil]sulfanil)-metil]fenil)-3-metoxiprop-2-enoato de metilo, N-(3-etil-3,5,5-trimetilciclohexil)-3-(formilamino)-2-hidroxibenzamida, 2-[2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil]-2-metoxi-N-metilacetamida y (2R)-2-2-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]fenil)-2-metoxi-N-metilacetamida.

(4) Inhibidores de la mitosis y de la división celular, como por ejemplo Benomilo, Carbendazim, clorofenazol, Dietofencarb, Ethaboxam, Fluopicolid, Fuberidazol, Pencycurona, Tiabendazol, Tiofanat-metilo, Tiofanato, Zoxamida, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 3-cloro-5-(6-cloropiridin-3-il)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina.

(5) Compuestos con actividad multisitio, como por ejemplo como por ejemplo mezcla bodalesa, captafol, captano, clorotalonilo, hidróxido de cobre, nafenato de cobre, óxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, diclofluanid, ditianona, dodina, base libre de dodina, ferbam, fluorofolpet, folpet, guazatina, acetato de guazatina, iminocadina, albesilato de iminocadina, triacetato de iminocadina, mancobre, mancozeb, maneb, metiram, metiram-cinc, oxina-cobre, propamidina, propineb, azufre y preparaciones de azufre como por ejemplo polisulfuro de calcio, tiram, tolilfluanid, zineb y ziram.

(6) Inductores de resistencia, como por ejemplo acibencenar-S-metilo, isotianilo, Probenazol y Tiadinilo.

(7) Inhibidores de la síntesis de aminoácidos y proteínas, como por ejemplo Andoprim, Blastidicid-S, Cyprodinilo, Kasugamicina, Kasugamicina clorhidrato/hidrato, Mepanipirim, pirimetanilo y 3-(5-fluoro-3,3,4,4-tetrametil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina.

(8) Inhibidores de la producción de ATP, como por ejemplo acetato de fentina, cloruro de fentina, hidróxido de fentina y siltiofam.

(9) Inhibidores de la síntesis de la pared celular, por ejemplo bentiavalicarb, dimetomorf, flumorf, iprovalicarb, mandipropamida, polioxinas, polioxorim, protiocarb, validamicina A y valifenalato.

- (10) Inhibidores de la síntesis de lípidos y de la síntesis de membrana, por ejemplo bifenilo, cloroneb, diclorán, edifenfos, etridiazol, iodocarb, iprobenfos, isoprotilano, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, protiocarb, pirazofos, quintozeno, tecnazeno y tolclofos-metilo.
- (11) Inhibidores de la biosíntesis de melanina, por ejemplo, carpropamida, diclocimet, fenoxanilo, ftaluro, piroquilona, triciclazol y {3-metil-1-[(4-metilbenzoil)amino]butan-2-il}carbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.
- (12) Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, por ejemplo benalaxilo, benalaxilo-M, bupirimato, clozilacon, dimetirimol, etirimol, furalaxilo, himexazol, metalaxilo, metalaxilo-M (mefonoxam), ofurace, oxadixilo y ácido oxolínico.
- (13) Inhibidores de la transducción de señales, por ejemplo clozolinato, fempiclonilo, fludioxonilo, iprodiona, procimidona, quinoxifeno y vinclozolina.
- (14) Compuestos capaces de actuar como desacomplador, como por ejemplo binapacril, dinocap, fluazinam y meptildinocap.
- (15) Otros compuestos, por ejemplo bentiazol, betoxazina, capsimicina, Carvona, quinometionat, pirofenon (Chlazafenon), Cufraneb, Cyflufenamida, Cymoxanilo, Cyprosulfamide, Dazomet, Debacarb, diclorofeno, diclomezina, Difenzoquat, Difenzoquat metilsulfato, Difenilamina, Ecomat, Fenpirazamina, Flumetover, Fluoromid, Flusulfamida, Flutianilo, Fosetil-Aluminium, Fosetil-Calcium, Fosetil-sodio, Hexaclorobenceno, Irumamicina, Methasulfocarb, metilisotiocianat, Metrafenon, Mildiomicina, Natamicina, Dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, Octilinoas, oxamocarb, Oxifenthiina, Pentaclofenol y sus sales, fenotrina, ácido fosfórico y sus sales, propamocarb-Fosetilol, propanosin-sodio, Proquinazida, pirimorf, (2E)-3-(4-terc-butilfenil)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona, (2Z)-3-(4-terc-butilfenil)-3-(2-cloropiridin-4-il)-1-(morfolin-4-il)prop-2-en-1-ona, pirrolnitrina, Tebufloquina, Tecloftalam, Tolnifanid, triazóxido, Trichlamida, Zarilamida, 2-metilpropanoato de (3S,R6S,R7R, 8R)-8-bencil-3-[[3-[(isobutiriloxi)metoxi]-4-metoxipiridin-2-il]carbonil]-amino]-6-metil-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-7-ilo, 1-(4-{4-[(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, 1-(4-{4-[(5S)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, 1-(4-{4-[(5R)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, 1-(4-{4-[(5S)-5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona, 1-(4-{4-[(5R)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona, 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[(5S)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona, 2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-1-(4-{4-[(5R)-5-fenil-4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}piperidin-1-il)etanona, 2-Butoxi-6-iod-3-propil-4H-chromen-4-ona, 2-cloro-5-[2-cloro-1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]piridina, 2-fenilfenol y sus sales, 3-(4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisquinolin-1-il)quinolina, 3,4,5-tricloropiridin-2,6-dicarbonitrilo, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-1,2-oxazolidin-3-il]piridina, 3-cloro-5-(4-clorofenil)-4-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridazina, 4-(4-clorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-3,6-dimetilpiridazina, 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, 5-cloro-N'-fenil-N'-(prop-2-in-1-il)tiopen-2-sulfonohidrazida, 5-fluoro-2-[(4-fluorobenzil)oxi]pirimidin-4-amina, 5-fluoro-2-[(4-metilbenzil)oxi]pirimidin-4-amina, 5-metil-6-octil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, (2Z)-3-amino-2-ciano-3-fenilprop-2-enoato de etilo, N'-(4-[[3-(4-clorobenzil)-1,2,4-tiadiazol-5-il]oxi]-2,5-dimetilfenil)-N-etil-N-metilimidofornamida, N-(4-clorobenzil)-3-(3-metoxi-4-(prop-2-in-1-il)oxi)-fenilpropanamida, N-[(4-clorofenil)(cian)metil]-3-[3-metoxi-4-(prop-2-in-1-il)oxi]fenilpropanamida, N-[(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil]-2,4-dicloropiridin-3-carboxamida, N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloropiridin-3-carboxamida, N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2-fluoro-4-iodpiridin-3-carboxamida, N-[(E)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-fenilacetamida, N-[(Z)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-fenilacetamida, N'-{4-[(3-terc-butil-4-ciano-1,2-tiazol-5-il)oxi]-2-cloro-5-metilfenil}-N-etil-N-metilimidofornamida, N-metil-2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida, N-metil-2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, N-metil-2-(1-[[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-piperidin-4-il)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, {6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metiliden]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de pentilo, ácido fenazin-1-carboxílico, quinolin-8-ol, quinolin-8-olsulfato (2:1) y {6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metiliden]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo.
- (16) Otros compuestos, como por ejemplo 1-metil-3-(trifluorometil)-N-[2'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-clorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2', 4'-diclorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2', 5'-difluorobifenil-2-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[4'-(prop-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, 5-fluoro-1,3-dimetil-N-[4'-(prop-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, 2-cloro-N-[4'-(prop-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridin-3-carboxamida, 3-(difluorometil)-N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-N-(4'-ethinilbifenil-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-etinilbifenil-2-il)-5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2-cloro-N-(4'-etinilbifenil-2-il)piridin-3-carboxamida, 2-cloro-N-[4'-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridin-3-carboxamida, 4-(difluorometil)-2-metil-N-[4'

(trifluorometil)bifenil-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida, 5-fluoro-N-[4'-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2-cloro-N-[4'-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridin-3-carboxamida, 3-(difluorometil)-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)-bifenil-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, 5-fluoro-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida, 2-cloro-N-[4'-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)bifenil-2-il]piridin-3-carboxamida, (5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)(2,3,4-trimetoxi-6-metilfenil)metano N,N-[2-(4-[[3-(4-clorofenil)-prop-2-in-1-il]oxi]-3-metoxifenil)etil]-N2-(metilsulfonil)valinamida, ácido 4-oxo-4-[(2-feniletil)amino]butanoico y {6-[[[(Z)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)(fenil)metilen]-amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo.

Todos los asociados de mezcla de las clases (1) a (16) pueden, si sus grupos funcionales lo permiten, formar opcionalmente sales con bases o ácidos adecuados.

De acuerdo con la invención, pueden tratarse todas las plantas y las partes de las plantas. Se entiende aquí como plantas todas las plantas y poblaciones de plantas, como plantas silvestres tanto deseadas como indeseadas o plantas de cultivo (incluyendo, por supuesto, plantas de cultivo de origen natural). Plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse por medio de métodos de reproducción y optimización convencionales o mediante métodos biotecnológicos y de ingeniería genética o las combinaciones de estos métodos, incluyendo plantas transgénicas e incluyendo variedades de plantas protegibles o no alcanzadas por las reglamentaciones sobre variedades protegibles. A modo de ejemplo, pueden mencionarse las plantas de cultivo importantes, como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, papa, remolacha azucarera, tomate, guisantes y otros tipos de hortalizas, algodón, tabaco, colza, así como plantaciones frutales (con las frutas manzana, pera, frutos cítricos y uvas). Por partes de plantas debe entenderse todas las partes y órganos de plantas subterráneos y ubicados encima la superficie, como brote, hoja, flor y raíz, y en este sentido se citan, a modo de ejemplo, hojas, acículas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semilla así como raíces, bulbos y rizoma. También pertenece a partes de plantas la cosecha así como material de propagación vegetativo y generativo, por ejemplo, esquejes, bulbos, rizoma, acodos y semilla.

Como ya se mencionó más arriba, todas las plantas y sus partes pueden tratarse de acuerdo con la invención. En una forma preferida de realización se tratan especies y variedades de plantas y sus partes de origen silvestre u obtenidas mediante métodos biológicos de cultivo convencionales, como hibridación o fusión de protoplastos. En otra forma preferida de realización se tratan plantas transgénicas y variedades de plantas y sus partes que fueron obtenidas mediante métodos de ingeniería genética, en su caso en combinación con métodos convencionales (*Genetically Modified Organisms*). Los términos "partes" o bien "partes de plantas" fueron explicados más arriba. Con particular preferencia de acuerdo con la invención se tratan plantas de las correspondientes variedades de plantas usuales o en aplicación. Por variedades de plantas se entiende las plantas con nuevas características ("rasgos") que se han obtenido por cultivo en la forma convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas recombinantes de ADN. Éstas pueden ser variedades, géneros, biotipos y genotipos.

El tratamiento de las plantas y las partes de las plantas con los principios activos a usarse de acuerdo con la invención, las combinaciones de principio activo o bien agentes se efectúa directamente o por la acción en sus alrededores, hábitat o espacio de almacenamiento mediante los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo inmersión, pulverización, atomizado, irrigación, evaporación, espolvoreo, nebulización, voleo, espumado, pintura, dispersión, riego (empapado), irrigación por goteo y, en el caso del material de propagación, especialmente en el caso de semillas, además mediante tratamiento en seco de la semilla, tratamiento húmedo de la semilla, tratamiento con la suspensión, incrustación, recubrimiento con uno o más recubridores, etc. Además es posible emplear los ingredientes activos mediante el procedimiento de volumen ultra bajo o inyectar la formulación del principio activo o el principio activo mismo en el suelo.

Un tratamiento directo preferido de las plantas es la aplicación foliar, es decir, los principios activos, las combinaciones de principios activos o bien los agentes de la invención se aplican al follaje, siendo posible ajustar la frecuencia del tratamiento y la velocidad de aplicación de acuerdo con el nivel de infestación con el parásito en cuestión.

En el caso de compuestos de efecto sistémico, los principios activos, las combinaciones de principios activos o bien los agentes de la invención ingresan a las plantas a través del sistema radicular. En ese caso, las plantas se tratan mediante la acción de los compuestos, las composiciones o bien los agentes de la invención en el hábitat de la planta. Esto puede realizarse, por ejemplo, por empapado o mezclado en el suelo o el fertilizante líquido, es decir, el sitio de la planta (por ej., sistemas edafológicos o hidropónicos) se embebe con una forma líquida de los ingredientes activos de la invención, o mediante la aplicación al suelo, es decir los ingredientes activos de la invención se introducen en forma sólida (por ejemplo en forma de gránulos) en el sitio de las plantas. En el caso de cultivos de arroz con cáscara, esto además puede realizarse midiendo los ingredientes activos de la invención en una forma de aplicación sólida (por ejemplo en forma de gránulos) dentro de un arrozal inundado.

La lucha contra parásitos animales mediante el tratamiento de semillas de las plantas se conoce desde hace mucho tiempo y es objeto de constantes mejoras. Pero a pesar de ello resultan una serie de inconvenientes durante el tratamiento de las semillas que no siempre pueden solucionarse de manera satisfactoria. Así debe aspirarse a desarrollar procedimientos para la protección de las semillas y de la planta en proceso de germinación por los que pueda prescindirse o al menos pueda reducirse notoriamente la aplicación adicional de herbicidas durante el

almacenamiento, tras la siembra o después de la emergencia de las plantas. Además es deseable optimizar la cantidad del principio activo usado de manera tal que se protejan de la mejor manera posible las semillas y la planta en proceso de germinación de la infestación con parásitos animales, pero sin que se dañe la planta misma por el principio activo usado. En particular, los procedimientos para el tratamiento de semillas deberían incluir también las propiedades insecticidas o bien nematocidas intrínsecas de plantas transgénicas resistentes a los parásitos o bien que presentan tolerancia a ellas, para lograr una protección óptima de las semillas y de la planta que germina con un dispendio mínimo de herbicidas.

La presente invención por lo tanto también se refiere en particular a un procedimiento para la protección de semillas y de plantas en etapa de germinación antes de la infestación con parásitos, en el que las semillas se tratan con un agente de acuerdo con la invención o que se usa según la invención. El procedimiento de la invención para la protección de semillas y de plantas en etapa de germinación antes de la infestación con parásitos comprende un procedimiento en el que se trata las semillas simultáneamente en un proceso con un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla. También comprende un procedimiento en el que se trata las semillas en momentos diferentes en un proceso con un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla

La invención además se refiere al uso de los principios activos de acuerdo con la invención para el tratamiento de semillas para la protección de las semillas y de la planta que se forma de ellas ante parásitos animales.

La invención además se refiere a semillas que fue tratada para la protección ante parásitos animales con un principio activo de acuerdo con la invención o bien una combinación de principios activos que lo contiene. La invención además se refiere a semillas que fueron tratadas en forma simultánea con un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla. La invención además se refiere a semillas que fueron tratadas en momentos diferentes con un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla. En semillas que fueron tratadas en momentos diferentes con un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla, los distintos principios activos del agente de acuerdo con la invención pueden estar contenidos en distintas capas en las semillas. En ese caso, las capas que contienen un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla pueden estar separadas por una capa intermedia. La invención también se refiere a semillas en las que un principio activo de la fórmula (I) y asociados de mezcla como componente de una envoltura o como capa adicional o capas adicionales se aplicaron adicionalmente a una envoltura.

Por lo demás, la invención se refiere a semillas que después del tratamiento con el principio activo de la fórmula (I) o bien con una combinación de principio activo que lo contiene, se somete a un procedimiento de recubrimiento con una película para evitar la fricción del polvo en las semillas.

Una de las ventajas de la presente invención es que debido a las propiedades sistémicas especiales de los principios activos o bien agentes de acuerdo con la invención para el tratamiento de las semillas con estos principios activos o bien agentes no solamente se protegen las semillas mismas, sino también las plantas que surjan de estas después de la emergencia ante hongos fitopatógenos. De este modo se puede prescindir del tratamiento inmediato del cultivo al momento de la siembra o poco después.

Otra ventaja debe considerarse que mediante el tratamiento de las semillas con el principio activo de fórmula (I) o bien con una combinación de principio activo que lo contiene, es posible fomentar la germinación y la emergencia de las semillas tratadas.

Además debe considerarse ventajoso que los principios activos de la fórmula (I) y las combinaciones de principios activos combinados pueden usarse especialmente también en semillas transgénicas.

También ha de mencionarse que los principios activos de fórmula (I) pueden usarse en combinación con agentes de la tecnología de señales, por lo que a modo de ejemplo se produce una mejor colonización con simbioses, como por ejemplo, Rhizobios, Mycorrhiza y/o bacterias endofíticas y/o se produce una fijación optimizada de nitrógeno.

Los agentes de acuerdo con la invención son apropiados para la protección de semillas de cualquier tipo de plantas que se utilizan en la agricultura, en el invernadero, en bosques o en cultivos de jardines o de vides. Especialmente se trata aquí de semillas de cereales (como trigo, cebada, centeno, triticale, mijo y avena), maíz, algodón, soja, arroz, patatas, girasol, judías, café, tabaco, canola, colza, rábano (p. ej., remolacha azucarera y remolacha forrajera), cacahuete, legumbres (tomate, pepino, judías, coles, cebollas y lechuga), árboles frutales, césped y plantas ornamentales. Especial importancia tiene el tratamiento de las semillas de cereales (como trigo, cebada, centeno y avena), maíz, soja, algodón, canola, colza y arroz.

Como también se describió antes, el tratamiento de semillas transgénicas con los principios activos de la fórmula (I) o bien una combinación de principios activos es de especial importancia. Esto se refiere a semillas de plantas que contienen al menos un gen heterólogo que permite la expresión de un polipéptido o una proteína con propiedades insecticidas. El gen heterólogo en semillas transgénicas puede provenir p. ej., de microorganismos de las especies *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. Preferentemente este gen heterólogo proviene de *Bacillus sp.* De preferencia especial, el gen heterólogo proviene de *Bacillus thuringiensis*.

- En el marco de la presente invención el principio activo de la invención de la fórmula (I) se aplica solo (o como combinación de principio activo) o en una formulación adecuada sobre las semillas. Preferentemente se trata la semilla en un estado en el cual sea tan estable que no se produzcan daños durante el tratamiento. En general el tratamiento de la semilla puede realizarse en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Usualmente se utiliza la semilla que se separa de la planta y que se ha limpiado de mazorca, cáscara, tallo, vaina, lana o pulpa. Así, por ejemplo, puede utilizarse la semilla cosechada, limpiada y secada hasta un contenido de humedad menor a 15 % en peso. En forma alternativa, también puede usarse la semilla que tras el secado se trató, por ejemplo, con agua y que luego nuevamente se secó.
- En general, en el tratamiento de la semilla debe cuidarse que la cantidad de agente de acuerdo a la invención y/u otros aditivos aplicados a la semilla se elija de modo que no se perturbe la germinación de la semilla o bien que no se dañe la planta que surja de ella. Esto se debe cuidar sobre todo en los principios activos que en determinadas cantidades de utilización pueden exhibir efectos fitotóxicos.
- Los agentes de acuerdo con la invención pueden aplicarse directamente, esto es, sin contener otros componentes y sin haberse diluido. Por lo general es preferible aplicar los agentes en forma de una formulación adecuada sobre las semillas. El especialista conoce las formulaciones adecuadas y los procedimientos para el tratamiento de la semilla y se describen, por ejemplo, en los siguientes documentos: US 4.272.417 A, US 4.245.432 A, US 4.808.430 A, US 5.876.739 A, US 2003/0176428 A1, WO 2002/080675 A1, WO 2002/028186 A2.
- Los principios activos aplicables de acuerdo con la invención pueden trasladarse a las formulaciones habituales de desinfectantes, como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, espumas, dispersiones u otros gránulos para semillas, así como formulaciones de tipo ULV.
- Estas formulaciones se producen de manera conocida, mezclando los principios activos con sustancias adicionales habituales, como por ejemplo los diluyentes habituales como disolventes o diluyentes, colorantes, agentes tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, conservantes, espesantes secundarios, aglutinantes, giberelinas y también agua.
- Como colorantes que pueden contener las formulaciones aplicables de desinfectantes de acuerdo con la invención, se indican todos los colorantes habituales para el dicho fin. En este sentido son aplicables tanto los pigmentos poco solubles en agua, como así también los colorantes solubles en agua. Como ejemplo se mencionan los colorantes conocidos bajo las denominaciones rodamina B, C.I. pigmento rojo 112 y C.I. disolvente rojo 1.
- Como agentes tensioactivos que pueden contener las formulaciones de agentes tensioactivos aplicables de acuerdo con la invención vienen al caso todas las formulaciones de principios activos agroquímicos usuales que favorecen la humectación. Preferentemente son aplicables los alquilnaftaleno sulfonatos, como sulfonato de diisopropilnaftaleno o sulfonato de diisobutilnaftaleno.
- Como dispersantes y/o emulsionantes que pueden contener estas formulaciones de desinfectantes aplicables de acuerdo con la invención, se indican todos los dispersantes para la formulación de principios activos agroquímicos no iónicos, aniónicos y catiónicos habituales. Son preferentemente aplicables los dispersantes no iónicos o aniónicos o mezclas de dispersantes no iónicos o aniónicos. Como dispersantes no iónicos adecuados pueden mencionarse especialmente los polímeros de bloque óxido de etilo-óxido de propileno, éteres alquilfenolpoliglicólicos así como éteres tristrifenolpoliglicólicos y sus derivados fosfatados o sulfatados. Son dispersantes aniónicos adecuados especialmente los sulfonatos de lignina, las sales ácidas poliacrílicas y los productos de condensación de arilsulfonato y formaldehído.
- Como antiespumantes las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención pueden contener todas las sustancias inhibidoras de espuma habituales para la formulación de principios activos agroquímicos. Preferentemente son aplicables los antiespumantes de silicona y el estearato de magnesio.
- Como conservantes pueden estar presentes en las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención todas las sustancias aplicables en los agentes agroquímicos para tal fin. Como ejemplo se tienen el diclorofeno y el alcohol bencilico hemiformal.
- Como espesantes secundarios que pueden estar contenidos en las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención, se indican todas las sustancias químicas empleables en agentes agroquímicos para tal fin. Preferentemente entran en consideración los derivados de la celulosa, los derivados del ácido acrílico, xantano, arcillas modificadas y ácidos silícicos altamente dispersos.
- Como aglutinantes que pueden estar contenidos en los desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención, se indican todas las sustancias aglutinantes usuales empleables en desinfectantes. Preferentemente pueden nombrarse polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol de polivinilo y tilosa.
- Como giberelinas que pueden contener las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención, se indican preferentemente las giberelinas A1, A3 (= ácido giberelínico), A4 y A7, se utiliza preferentemente el ácido giberelínico. Las giberelinas son conocidas (cf. R. Wegler "*Chemie der Pflanzenschutz- und*



*Schädlingsbekämpfungsmittel*“, Tomo 2, Springer Verlag, 1970, páginas 401-412).

Se pueden emplear las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención ya sea en forma directa o luego de la previa dilución con agua para el tratamiento de las semillas de los más variados modos. Así los concentrados o las preparaciones que se obtienen de ellos mediante la dilución con agua, pueden usarse para la desinfección de las semillas de cereales, como trigo, cebada, centeno, avena y triticale, así como de las semillas de maíz, arroz, colza, guisantes, judías, algodón, girasoles y rábanos o también semillas de legumbres de los tipos más diferentes. Las formulaciones de desinfección o sus preparaciones diluidas para usar según la invención también pueden usarse para la desinfección de semillas de plantas transgénicas. En ese caso debido a la acción conjunta con las sustancias formadas por la expresión, también pueden presentarse efectos sinérgicos adicionales.

Para el tratamiento de semillas con las formulaciones de desinfectantes utilizables de acuerdo con la invención o con los preparados resultantes producidos con adición de agua, entran en consideración todos los dispositivos usuales de mezcla utilizables para el decapado. En particular, para la desinfección se procede colocando la semilla en un mezclador con las correspondientes cantidades de formulaciones de desinfectante o como tal o luego de la previa dilución con agua y hasta la distribución uniforme de la formulación sobre la semilla. Eventualmente se añade un proceso de secado.

La cantidad de aplicación de las formulaciones de desinfectantes para usar de acuerdo con la invención puede variarse en un intervalo más amplio. La cantidad es acorde al contenido respectivo del principio activo en las formulaciones y a las semillas. Las cantidades de aplicación en principios activos / combinaciones de principios activos en general oscilan entre 0,001 y 50 g por kilogramo de semillas, preferentemente entre 0,01 y 15 g por kilogramo de semillas.

Del estado de la técnica no se conoce que los principios activos de la fórmula (I) evidencien un efecto contra factores de estrés bióticos y/o abióticos de plantas o en vistas del crecimiento de las plantas.

Se determinó ahora que los principios activos de acuerdo con la invención de la fórmula (I) son adecuados para aumentar las defensas propias de las plantas (rechazo de agentes patógenos en plantas).

Se conoce que las plantas pueden reaccionar a condiciones naturales de estrés, como por ejemplo estrés por frío, calor, sequía (estrés causado por sequía y/o falta de agua), lesión, infestación con patógenos (virus, bacterias, hongos, insectos) etc., pero también a herbicidas con mecanismos de defensas específicos o no específicos [Pflanzenbiochemie, pág. 393-462, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlín, Oxford, Hans W. Heldt, 1996; Biochemistry and Molecular Biology of Plants, pág. 1102-1203, American Society of Plant Physiologists, Rockville, Mariland, eds. Buchanan, Gruissem, Jones, 2000]. En ese caso los componentes de pared celular que se formaron p. ej., por lesiones o las sustancias señal que provienen específicamente del patógeno cumplen la función de inductores de cadenas de transducción de señales vegetales, las que finalmente llevan a la formación de moléculas de defensa dirigidas contra el factor de estrés. En este caso puede tratarse por ejemplo de (a) sustancias de bajo peso molecular, como p. ej., fitoalexinas, (b) proteínas no enzimáticas, como p. ej., “Pathogenesis-related proteins” (proteínas PR), (c) proteínas enzimáticas, como por ejemplo quitinasas, glucanasas, o (d) inhibidores específicos de proteínas esenciales, como por ejemplo inhibidores de proteasa, inhibidores de xilanasas que atacan directamente el patógeno o impiden su proliferación (Dangl and Jones, Nature 411, 826-833, 2001; Kessler and Baldwin, Annual Review of Plant Biology, 53, 299-328, 2003).

Un mecanismo de defensa adicional es la reacción que se denomina hipersensible (HR) que es transmitida por estrés oxidativo y produce la muerte del tejido de la planta en el área de un foco infeccioso, por lo que se impide una diseminación de patógenos de plantas que requieren de células vivas (Pennazio, New Microbiol. 18, 229-240, 1995).

En el transcurso posterior de una infección se transmiten mediante sustancias reporteras propias de las plantas, señales a tejidos no afectados, que también allí producen reacciones de defensa e impiden la formación de infecciones secundarias (Systemic acquired resistance, SAR) (Ryals et al., The Plant Cell 8, 1809-1819, 1996).

Ya se conocen una serie de sustancias señal endógenas de las plantas que intervienen en la tolerancia al estrés o bien en la defensa frente a patógenos. Se mencionan aquí a modo de ejemplo ácido salicílico, ácido benzoico, ácido jasmónico o etileno [Biochemistry and Molecular Biology of Plants, pág. 850-929, American Society of Plant Physiologists, Rockville, Mariland, eds. Buchanan, Gruissem, Jones, 2000]. Algunas de estas sustancias o sus derivados sintéticos estables y estructuras derivadas también son efectivas en la aplicación externa sobre las plantas o en la desinfección de semillas y activan reacciones de defensa que provocan una mayor tolerancia al estrés o bien a los patógenos en la planta [Sembdner, Parthier, Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 44, 569-589, 1993]. La defensa mediada por el salicilato es especialmente efectiva contra hongos, bacterias y virus fitopatogénicos (Ryals et al., The Plant Cell 8, 1809-1819, 1996).

Un producto sintético conocido que adopta una función comparable a la del ácido salicílico y puede transmitir un efecto protector frente a hongos, bacterias y virus fitopatogénicos, es benzotiadiazol (CGA 245704; nombre común: Acibencenar-S-metilo; nombre comercial: Bion®) (Achuo et al., Plant Pathology 53 (1), 65-72, 2004; Tamblyn et al., Pesticide Science 55 (6), 676-677, 1999; EP-OS 0 313 512).

Otros compuestos que se incluyen en el grupo de las oxilipinas, como p. ej., ácido jasmónico, y los mecanismos de protección producidos por ellos, son especialmente efectos contra insectos nocivos (Walling, J. Plant Growth Regul. 19, 195-216, 2000).

5 Además se conoce que el tratamiento de plantas con insecticidas de la serie de los neonicotinoides (cloronicotinilos) produce una mayor resistencia de la planta frente al estrés abiótico. En particular, ello rige para el imidacloprida (Brown et al., Beltwide Cotton Conference Proceedings 2231-2237, 2004). Esta protección se realiza mediante la acción sobre las propiedades fisiológicas y bioquímicas de las células de las plantas, como p. ej., mediante la mejora de la estabilidad membranal, aumento de la concentración de los hidratos de carbono, incremento de la concentración de los polioles y la actividad de antioxidantes (Gonias et al., Beltwide Cotton Conference Proceedings 2225-2229, 2004).

10 Por lo demás, se conoce el efecto de los cloronicotinilos contra factores de estrés bióticos (Crop Protection 19 (5), 349-354, 2000; Journal of Entomological Science 37(1), 101-112, 2002; Annals of Biology (Hisar, India) 19 (2), 179-181, 2003). A modo de ejemplo, los insecticidas de la serie de los neonicotinoides (cloronicotinilos) producen una mayor expresión de genes de la serie de las „pathogenesis-related proteins“ (proteínas PR). Las proteínas PR ayudan en primer lugar a las plantas en la defensa de factores de estrés bióticos, como p. ej., hongos, bacterias y virus fitopatógenos (documentos DE 10 2005 045 174 A; DE 10 2005 022 994 A y WO 2006/122662 A; tielert Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer, 59 (1), 73-86, 2006; Francis et al., European Journal of Plant Pathology, publ. online 23.1.2009).

15 Además se sabe que el tratamiento de las plantas modificadas por ingeniería genética con insecticidas de la serie de los neonicotinoides (cloronicotinilos) producen una mayor tolerancia al estrés de la planta (documento EP 1 731 037 A), por ejemplo también frente al herbicida glifosato (documento WO 2006/015697 A).

20 Por lo tanto se conoce que las plantas disponen de varios mecanismos de defensa endógenos que pueden producir una defensa efectiva frente a los más diversos parásitos y/o contra estrés abiótico natural.

25 El cultivo de plantas nuevas sanas y de crecimiento uniforme constituye una condición esencial para el cultivo en grandes superficies y a un desarrollo económico de existencia plantas de cultivo en la agricultura, horticultura y la silvicultura.

30 Numerosos procedimientos de cultivo de plantas nuevas están establecidos en la agricultura y la silvicultura así como en la horticultura. En estos casos se usan como sustratos de cultivo además de tierra desinfectada mediante vaporización, también sustratos especiales, entre otros, sobre la base de turba, fibras de coco, lana de piedra, como p. ej., Grodan®, piedra pómez, arcilla expandida, como p. ej., Lecaton® o Lecadan®, granulados de arcilla, como p. ej., Seramis®, materiales espumados, como p. ej., Baystrat®, vermiculita, perlita, tierras artificiales, como p. ej., Hygromull®, o combinaciones de estos sustratos en los que se siembran semillas desinfectadas con fungicidas y/o insecticidas o semillas sin desinfectar.

35 En cultivos especiales, como p. ej., tabaco, las plantas nuevas se cultivan cada vez con mayor frecuencia en lo que se denomina “procedimiento de flotado” o “procedimiento de flotación” (Leal, R. S., The use of Confidor S in the float, a new tobacco seedlings production system in the South of Brazil. Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (Deutsche Ausgabe) (2001), 54(3), páginas 337 a 352; Rudolph, R. D.; Rogers, W. D.; The efficacy of imidacloprid treatment for reduction in the severity of insect vectored virus diseases of tobacco. Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer (edición alemana) (2001), 54(3), páginas 311 a 336). En este procedimiento se distribuyen las semillas en contenedores especiales, por ejemplo, bandejas perforadas de poliestireno expandido, en tierra de cultivo especial sobre la base de sustrato de cultivo de turba y a continuación se cultiva en contenedores con una solución adecuada de nutrientes hasta que alcanzan el tamaño deseado para el trasplante (Figura 1). En ese caso se permite que los contenedores floten sobre la solución nutriente de los que deriva el nombre del método de cultivo (Leal, 2001, v.a.). En el procedimiento de flotado desde hace algunos años se usan para combatir los insectos chupadores, insecticidas de la clase de los neonicotinoides (cloronicotinilos). Habitualmente, se rocían las plantas en el procedimiento de flotado poco antes del trasplante con insecticidas neocotinoides (cloronicotinilos) o directamente antes o durante el trasplante al campo de cultivo se empapan con insecticidas neocotinoides (cloronicotinilos), lo que se denomina “drenching” (Leal, 2001, V.o.; Rudolph and Rogers, 2001, v.a.). Ambos procedimientos de aplicación son de técnica relativamente costosa.

40 Para proteger las semillas o plantas emergentes de agentes patógenos fúngicos y parásitos se usan hasta el trasplante fungicidas e insecticidas. La elección de los agentes fitosanitarios, el lugar y el momento de la aplicación, así como la cantidad aplicada de los agentes dependen en este caso del tipo de enfermedades fúngicas y de los parásitos, la forma de acción específica y la duración del efecto de los agentes, así como su tolerancia por las plantas, y por lo tanto, puede adecuarse directamente a los requerimientos específicos de diferentes cultivos y regiones.

50 Los principios activos de la fórmula (I) independientemente de combatir los insectos, además generan una buena protección de la planta ante daños ocasionados por agentes patógenos fúngicos, bacterianos o virales.

Sin pretender estar sujeto a la teoría, actualmente se parte de la base que la defensa frente a los patógenos se

produce por medio de la inducción de las proteínas PR como consecuencia de un tratamiento con al menos un principio activo de la fórmula (I).

5 En particular, el uso de acuerdo con la invención en el tratamiento de las semillas, en el tratamiento del suelo, en procedimientos especiales de cría y de cultivo (p. ej., Floating Box, Rockwool, hidroponic), pero también el tratamiento del tallo y de las hojas tienen las ventajas descritas. Las combinaciones de un principio activo de la fórmula (I) entre otros con insecticidas, fungicidas y bactericidas evidencian un efecto sinérgico al combatir enfermedades de plantas. El uso combinado de los principios activos de la fórmula (I) con variedades modificadas por ingeniería genética respecto de la mayor tolerancia al estrés abiótico, además genera una mejora sinérgica del crecimiento.

10 Finalmente también se determinó de acuerdo con la invención que los principios activos de la fórmula (I) no solo son adecuados para aumentar la defensa a patógenos en plantas, sino también para mejorar el crecimiento de plantas y/o para incrementar la resistencia de las plantas frente a enfermedades de las plantas causadas por hongos, bacterias, virus, MLO (organismos tipo micoplasma) y/o RLO (organismos tipo rickettsia), en particular contra enfermedades fúngicas del suelo y/o para aumentar la resistencia de plantas frente a factores de estrés abiótico.

15 Los factores de estrés abiótico pueden incluir, por ejemplo, sequías, exposición a temperaturas frías, exposición al calor, estrés osmótico, inundación, aumento de la salinidad del suelo, exposición aumentada a minerales, exposición a ozono, exposición a la luz intensa, disponibilidad limitada de nutrientes nitrogenados, disponibilidad limitada de nutrientes fosforados, elusión de la sombra.

20 Objeto de la presente invención por lo tanto, en primer lugar es el uso de al menos un principio activo de la fórmula (I) para aumentar la defensa a patógenos en plantas, sino también para mejorar el crecimiento de plantas y/o para incrementar la resistencia de las plantas frente a enfermedades de las plantas causadas por hongos, bacterias, virus, MLO (organismos tipo micoplasma) y/o RLO (organismos tipo rickettsia), en particular contra enfermedades fúngicas del suelo y/o para aumentar la resistencia de plantas frente a factores de estrés abiótico.

25 Bajo la denominación crecimiento de plantas se entienden en el marco de la presente invención diferentes ventajas para plantas que no están relacionadas directamente con la efectividad pesticida conocida, preferentemente la efectividad insecticida de los principios activos de la fórmula (I). Tales propiedades ventajosas constituyen por ejemplo las características mejoradas de las plantas que se indican a continuación: germinación y emergencia acelerada de las semillas y las plantas, mejorado crecimiento de las raíces respecto de la superficie y la profundidad, mayor formación de retoños o cubierta forestal, retoños y follaje más fuerte y productivo, mejora del crecimiento de brotes, mayor resistencia, aumentado diámetro de la base del brote, mayor superficie de la hoja, coloración verde más intenso de la hoja, mayor rendimiento de sustancias nutritivas y de contenido, como p. ej., hidratos de carbono, grasas, aceites, proteínas, vitaminas, sustancias minerales, aceites etéricos, colorantes, fibras, mejor calidad de fibras, floración más temprana, mayor cantidad de flores, menor contenido de productos tóxicos como micotoxinas, menor contenido de residuos o componentes desfavorables de todo tipo o mejor digeribilidad, mejorada estabilidad de almacenamiento del material cosechado, mejorada tolerancia frente a temperaturas desfavorables, mejor tolerancia a la aridez y la sequía como también carencia de oxígeno debido a exceso de agua, mejorada tolerancia respecto de contenidos aumentados de sal en el suelo y el agua, tolerancia aumentada frente a radiación UV, tolerancia aumentada frente al estrés por ozono, mejorada tolerancia a herbicidas y otros agentes para el tratamiento de plantas, mejorada absorción de agua y realización de fotosíntesis, propiedades ventajosas de las plantas, como por ejemplo maduración acelerada, maduración más uniforme, mayor atracción de insectos beneficiosos, mejorada polinización u otras ventajas que son perfectamente conocidas por un especialista.

Las diferentes ventajas mencionadas antes para las plantas, como es sabido, pueden resumirse parcialmente y denominarse con conceptos de vigencia general. Tales conceptos son por ejemplo las denominaciones indicadas a continuación: efecto fitotónico, resistencia a factores de estrés, menor estrés de las plantas, sanidad de las plantas, bienestar de las plantas ("Plant Fitness"), "Plant Wellness", "Plant Concept", "Vigor Effect", "Stress Shield", blindaje de protección, "Crop Health", "Crop Health properties", "Crop Health Products", "Crop Health Management", "Crop Health Therapy", "Plant Health", "Plant Health properties", "Plant Health Products", "Plant Health Management", "Plant Health Therapy", efecto de reverdecimiento ("Greening Effect" o "Re-greening Effect"), "Freshness" u otros términos que son perfectamente por el especialista.

50 Además se determinó que los principios activos de la fórmula (I) producen una mayor expresión de genes de la serie de las "Pathogenesis-related proteins" (proteínas PR). Las proteínas PR ayudan a las plantas en primer lugar en la defensa frente a factores de estrés bióticos, como p. ej., hongos, bacterias y virus fitopatógenos. Debido a ello, las plantas tras la aplicación de principios activos de la fórmula (I) están mejor protegidas de infecciones causadas por hongos, bacterias y virus fitopatógenos. En caso de requerirse el uso de insecticidas, fungicidas y bactericidas en mezcla como también en los casos de aplicación secuencial con principios activos de la fórmula (I) se intensifica su efecto.

De acuerdo con la invención, se determinó además que el uso de los principios activos de la fórmula (I) en combinación con un fertilizante como se indica más abajo, de manera definida en las plantas o en su entorno produce un efecto sinérgico de incremento del crecimiento.

Los fertilizantes que de acuerdo con la invención pueden usarse junto con los principios activos o agentes que se explicaron antes en mayor detalle, por lo general son compuestos orgánicos e inorgánicos que contienen nitrógeno como por ejemplo ureas, productos de condensación de urea-formaldehído, aminoácidos, sales y nitratos de amonio, sales de potasio (preferentemente cloruros, sulfatos, nitratos), sales de ácido fosfórico y/o sales de ácido fosforoso (preferentemente sales de potasio y sales de amonio). En particular deben mencionarse en este contexto los fertilizantes NPK, es decir, fertilizantes que contienen nitrógeno, fósforo y potasio, nitrato de amoníaco cálcico, es decir, fertilizantes, que aún contienen calcio, nitrato de sulfato amónico (fórmula general  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \text{ NH}_4\text{NO}_3$ ), fosfato de amonio y sulfato de amonio. Estos fertilizantes son conocidos en general por el especialista, véase también por ejemplo Ullmann's Enciclopedia of Industrial Chemistry, 5. Edition, Vol. A 10, páginas 323 a 431, Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987.

Los fertilizantes también pueden contener sales de micronutrientes (preferentemente calcio, azufre, boro, manganeso, magnesio, hierro, cobre, cinc, molibdeno y cobalto) y fitohormonas (p. ej., vitamina B1 y ácido indol-3-ilacético (IAA)) o mezclas de los mismos. Los fertilizantes usados de acuerdo con la invención también pueden contener otras sales como monofosfato de amonio (MAP), difosfato de amonio (DAP), sulfato de potasio, cloruro de potasio o sulfato de magnesio. Son cantidades adecuadas para los nutrientes secundarios o trazas cantidades de hasta 0,5 a 5 % en peso, respecto de la cantidad total de fertilizante. Otras sustancias de contenido posibles son agentes fitosanitarios, insecticidas o fungicidas, reguladores de crecimiento o mezclas de estos. Al respecto se indican más adelante mayores explicaciones.

Los fertilizantes pueden usarse a modo de ejemplo en forma de polvo, granulados, perlas prill o compactos. Pero los fertilizantes también pueden usarse en forma líquida, disuelta en un medio acuoso. En ese caso también puede usarse amoníaco acuoso diluido como fertilizante nitrógeno. Otras sustancias de contenido posibles para los fertilizantes se han descrito a modo de ejemplo en Ullmann's Enciclopedia of Industrial Chemistry, 5. edición, 1987, Tomo A 10, páginas 363 a 401, DE-A 41 28 828, DE-A 19 05 834 y DE-A 196 31 764.

La composición general de los fertilizantes que en el marco de la presente invención pueden ser fertilizante con nutrientes individuales y/o nutrientes múltiples, a modo de ejemplo de nitrógeno, potasio o fósforo, puede variar en un amplio intervalo. Por lo general es ventajoso un contenido de 1 a 30 % en peso de nitrógeno (preferentemente 5 a 20 % en peso), de 1 a 20 % en peso de potasio (preferentemente 3 a 15 % en peso) y un contenido de 1 a 20 % en peso de fósforo (preferentemente 3 a 10 % en peso). El contenido de microelementos se encuentra usualmente en el intervalo ppm, preferentemente en el intervalo de 1 a 1000 ppm.

En el marco de la presente invención, el fertilizante así como uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) pueden administrarse al mismo tiempo. Pero también es posible aplicar primero el fertilizante y después uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) o primero uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y después el fertilizante. Aunque en caso de aplicación no simultánea de uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y del fertilizante, en el marco de la presente invención la aplicación se realiza en un contexto funcional, en particular en un período de en general 24 horas, preferentemente 18 horas, especialmente preferido 12 horas, especialmente 6 horas, de manera aún más especial 4 horas, y más especial aún en el período de 2 horas. En realizaciones muy especiales de la presente invención la aplicación de uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I) y del fertilizante se efectúa en un marco temporal de menos de 1 hora, preferentemente menos de 30 minutos, especialmente preferido menos de 15 minutos.

Además también es posible preparar mezclas de forma estable, por ejemplo en forma de bastoncitos, granulados, comprimidos, etc., partiendo al menos un principio activo a usarse de acuerdo con la invención y al menos un fertilizante. Para preparar una mezcla que sea de forma correspondiente estable, se pueden mezclar entre sí los correspondientes componentes y dado el caso extrusionarlos o bien el al menos un principio activo de la fórmula (I) a usarse de acuerdo con la invención puede aplicarse sobre el fertilizante. Dado el caso también pueden usarse adyuvantes de formulación en las mezclas de forma estable, como por ejemplo diluyentes o agentes adhesivos a fin de lograr una estabilidad de forma de la mezcla resultante. Debido a la correspondiente estabilidad de forma, las correspondientes mezclas son adecuadas en particular para su uso en el área "Home & Garden", es decir, un usuario particular o un jardinero aficionado que puede usar la mezcla de forma estable o bien los componentes contenidos en la misma en una cantidad predeterminadas, claramente definida y sin elementos auxiliares especiales.

Independientemente de ello las mezclas de al menos uno de los principios activos a usarse de acuerdo con la invención y del al menos un fertilizante también pueden estar a disposición en forma líquida, de modo que –por ejemplo en el caso de un usuario profesional en la agricultura- la mezcla resultante puede aplicarse en forma de lo que se denomina solución de tanque.

Mediante el uso de al menos uno de los principios activos que deben usarse de acuerdo con la invención y al menos un fertilizante, se permite un mayor crecimiento de las raíces, lo que a su vez permite una mayor absorción de nutrientes, fomentando así el crecimiento de las plantas.

Los principios activos que van a usarse de acuerdo con la invención pueden usarse dado el caso con combinación

con fertilizantes, preferentemente en las siguientes plantas, sin que la siguiente enumeración sea limitativa.

Son preferidas las plantas del grupo de las plantas útiles, plantas ornamentales, tipos de césped, árboles normalmente usados los cuales se emplean como ornamentales en las áreas públicas y domésticas, y árboles forestales. Los árboles forestales incluyen árboles para la producción de madera, celulosa, papel y productos producidos a partir de las partes de los árboles.

El término plantas útiles tal como se usa aquí se refiere a las plantas de cultivo que se emplean como plantas para la obtención de alimentos, piensos animales, combustibles o para fines industriales.

Las plantas útiles que se pueden tratar con los ingredientes activos de la invención incluyen, por ejemplo, las siguientes especies de plantas: césped, viñas, cereales por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y mijo/sorgo; remolacha, por ejemplo remolacha azucarera y remolacha forrajera; frutos, por ejemplo, granadas, frutas de hueso y frutos de baya, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas y bayas, por ejemplo fresas, frambuesas, moras; legumbres, por ejemplo, alubias, lentejas, guisantes y sojas; cultivos oleaginosos, por ejemplo, colza oleaginosa, mostaza, amapolas, olivos, girasoles, cocos, plantas de aceite de ricino, alubias de cacao y cacahuete; calabazas, por ejemplo zapallo/calabaza, pepinos y melones, plantas de fibra, por ejemplo algodón, lino, cáñamo y yute; frutas cítricas, por ejemplo, naranjas, limones, uva y mandarinas; vegetales, por ejemplo, espinaca, lechuga, espárragos, especies de repollos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas y pimentones; Lauraceae, por ejemplo avocado, Cinnamomum, alcanfor, o además plantas tales como tabaco, nueces, café, berenjena, caña de azúcar, te, pimienta, vid, lúpulos, bananas, plantas de látex y ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos, árboles de hoja caduca y coníferas. Esta enumeración no constituye una limitación.

Las siguientes plantas se consideran cultivos blanco particular mente adecuados para el tratamiento con los ingredientes activos de la invención: algodón, berenjenas, césped, granadas, frutas de hueso y frutos de baya, maíz, trigo, cebada, pepino, tabaco, vid, arroz, cereales, peras, alubias, sojas, colza oleaginosa, tomates, pimientos, melones, repollos, patatas y manzanas.

Como árboles se mencionan a modo de ejemplo: *Abies* sp., *Eucalyptus* sp., *Picea* sp., *Pinus* sp., *Aesculus* sp., *Platanus* sp., *Tilia* sp., *Acer* sp., *Tsuga* sp., *Fraxinus* sp., *Sorbus* sp., *Betula* sp., *Crataegus* sp., *Ulmus* sp., *Quercus* sp., *Fagus* sp., *Salix* sp., *Populus* sp.

Como árboles preferidos pueden mencionarse: de la especie arbórea *Aesculus*: *A. hippocastanum*, *A. pariflora*, *A. carnea*; de la especie arbórea *Platanus*: *P. aceriflora*, *P. occidentalis*, *P. racemosa*; de la especie arbórea *Picea*: *P. abies*; de la especie arbórea *Pinus*: *P. radiata*, *P. ponderosa*, *P. contorta*, *P. sylvestre*, *P. elliotii*, *P. montecola*, *P. albicaulis*, *P. resinosa*, *P. palustris*, *P. taeda*, *P. flexilis*, *P. jeffregii*, *P. baksiana*, *P. strobes*; de la especie arbórea *Eucalyptus*: *E. grandis*, *E. globulus*, *E. camadentis*, *E. nitens*, *E. obliqua*, *E. regnans*, *E. pilularis*.

Como árboles particularmente preferidos pueden mencionarse: de la especie arbórea *Pinus*: *P. radiata*, *P. ponderosa*, *P. contorta*, *P. sylvestre*, *P. strobes*; de la especie arbórea eucaliptus: *E. grandis*, *E. globulus*, *E. camadentis*.

Como árboles especialmente preferidos pueden mencionarse: castaño de indias, *Platanaceae*, tilo, arce.

La presente invención también puede aplicarse en variedades cualesquiera de césped ("turfgrasses"), incluyendo "cool season turfgrasses" y "warm season turfgrasses". Son ejemplos para variedades de césped para la estación fría las gramíneas azules ("blue grasses"; *Poa* spp.), como "Kentucky bluegrass" (*Poa pratensis* L.), "rough bluegrass" (*Poa trivialis* L.), "Canada bluegrass" (*Poa compressa* L.), "annual bluegrass" (*Poa annua* L.), "upland bluegrass" (*Poa glaucantha* Gaudin), "wood bluegrass" (*Poa nemoralis* L.) y "bulbous bluegrass" (*Poa bulbosa* L.); gramíneas en cojín ("Bentgrass", *Agrostis* spp.), como "creeping bentgrass" (*Agrostis palustris* Huds.), "colonial bentgrass" (*Agrostis tenuis* Sibth.), "velvet bentgrass" (*Agrostis canina* L.), "South German Mixed Bentgrass" (*Agrostis* spp. incluyendo *Agrostis tenuis* Sibth., *Agrostis canina* L., y *Agrostis palustris* Huds.), y "redtop" (*Agrostis alba* L.);

festucas ("Fescues", *Festuca* spp.), como "red fescue" (*Festuca rubra* L. spp. *rubra*), "creeping fescue" (*Festuca rubra* L.), "chewings fescue" (*Festuca rubra commutata* Gaud.), "sheep fescue" (*Festuca ovina* L.), "hard fescue" (*Festuca longifolia* Thuill.), "hair fescue" (*Festuca capillata* Lam.), "tall fescue" (*Festuca arundinacea* Schreb.) y "meadow fescue" (*Festuca elanor* L.);

gramíneas ryegrass ("ryegrasses", *Lolium* spp.), como "annual ryegrass" (*Lolium multiflorum* Lam.), "perennial ryegrass" (*Lolium perenne* L.) e "italian ryegrass" (*Lolium multiflorum* Lam.);

y gramíneas del tipo de trigo ("wheatgrasses", *Agropiron* spp.), como "fairway wheatgrass" (*Agropiron cristatum* (L.) Gaertn.), "crested wheatgrass" (*Agropiron desertorum* (Fisch.) Schult.) y "western wheatgrass" (*Agropiron smithii* Rydb.).

Ejemplos para otras gramíneas de temporada fría "cool season turfgrasses" son las gramíneas "beachgrass" (*Ammophila breviligulata* Fern.), "smooth bromegrass" (*Bromus inermis* Leyss.), Schilf ("cattails") como "Timothy" (*Phleum pratense* L.), "sand cattails" (*Phleum subulatum* L.), "orchardgrass" (*Dactylis glomerata* L.), "weeping alkaligrass" (*Puccinellia distans* (L.) Parl.) y "crested dog's-tail" (*Cynosurus cristatus* L.).

- 5 Ejemplos para gramíneas de temporada cálida "warm season turfgrasses" son "Bermudagrass" (*Cynodon* spp. L. C. Rich), "zoysiagrass" (*Zoysia* spp. Willd.), "St. Augustine grass" (*Stenotaphrum secundatum* Walt Kuntze), "centipedegrass" (*Eremochloa ophiuroides* Munro Hack.), "carpetgrass" (*Axonopus affinis* Chase), "Bahia grass" (*Paspalum notatum* Flugge), "Kikuyugrass" (*Pennisetum clandestinum* Hochst. ex Chiov.), "buffalo grass" (*Buchloe dactyloides* (Nutt.) Engelm.), "Blue gramma" (*Bouteloua gracilis* (H.B.K.) Lag. ex Griffiths), "seashore paspalum" (*Paspalum vaginatum* Swartz) y "sideoats grama" (*Bouteloua curtipendula* (Michx. Torr.). Por lo general son preferidos para la aplicación de acuerdo con la invención las gramíneas de temporada fría "Cool season turfgrasses". Especialmente preferidas son las gramíneas azules, de cojín y "redtop", festucas y raygrass. La gramínea de cojín es particularmente preferida.
- 10 Los principios activos de la fórmula (I) y sus composiciones son adecuados para combatir parásitos en el área sanitaria. En particular la invención puede usarse para proteger las viviendas, la higiene y los acopios, antes todo para combatir insectos, arácnidos y ácaros que existen en espacios cerrados, como por ejemplo, viviendas, naves industriales, oficinas y cabinas de vehículos entre otros. Para combatir los parásitos animales se usan los principios activos o las composiciones solas o en combinación con otros principios activos y/o adyuvantes. Los principios
- 15 activos de la invención son efectivos contra formas sensibles y resistentes, así como contra todos los estadios de desarrollo.
- Forman parte de estos parásitos a modo de ejemplo los parásitos animales de la clase de los arácnidos, de los órdenes Scorpiones, Araneae y Opiliones, de las clases Chilopoda y Diplopoda, de la clase de insectos del orden Blattodea, de los órdenes Coleoptera, Dermaptera, Diptera, Heteroptera, Hymenoptera, Isoptera, Lepidoptera,
- 20 Phthiraptera, Psocoptera, Saltatoria o Orthoptera, Siphonaptera y Zygentoma y de la clase Malacostraca el orden Isopoda.
- La aplicación se realiza en aerosoles, pulverizantes sin presión, por ejemplo, rociadores por bombeo y rociadores atomizadores, fumigadores desinfectantes, nebulizadores, espumas, geles, productos vaporizadores con placa vaporizadora de celulosa o plástico, vaporizadores líquidos, vaporizadores de gel y de membrana, vaporizadores
- 25 propulsados a hélice, sistemas vaporizadores sin energía o pasivos, papeles antipolilla, bolsitas antipolilla y geles antipolilla, como granulados o como polvos, en cebos o en dispositivos con cebos.
- Además pueden usarse los principios activos de la fórmula (I) para combatir una pluralidad de plagas diferentes, incluidos por ejemplo insectos chupadores nocivos, insectos que pican y otras plagas que parasitan las plantas, plagas de almacenamiento, plagas que destruyen materiales industriales y plagas higiénicas, incluidos parásitos en
- 30 el ámbito de la salud animal, y pueden usarse para combatirlos, tal como por ejemplo su extinción y erradicación. La presente invención incluye, por tanto, también un procedimiento para combatir plagas.
- En el sector de salud animal, es decir en el campo de la medicina veterinaria, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir parásitos animales, especialmente ectoparásitos o endoparásitos. El término endoparásitos incluye especialmente helmintos y protozoos como coccidios. Los ectoparásitos son típica y
- 35 preferentemente artrópodos, en particular insectos y ácaros.
- En el área de la medicina veterinaria son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención que presentan una toxicidad favorable para animales de sangre caliente, para combatir protozoos parasíticos que se encuentran en los lugares de mantención y cría de animales, en los animales domesticados, de cría, de zoológico, de laboratorio, de ensayo y en mascotas. Son efectivos en todos los estadios de desarrollo o en algunos estadios de los parásitos.
- 40 Entre los animales útiles de la agricultura o animales de cría se incluyen ovejas, cabras, caballos, asnos, camellos, búfalos, conejos, renos, ciervos así como especialmente ganado bovino y porcino; aves, como pavos, patos, gansos, y especialmente gallinas; peces y crustáceos, por ejemplo en cultivos acuáticos y también insectos, como las abejas.
- Se incluyen en los animales domésticos por ejemplo mamíferos, como hámsteres, cobayos, ratas y ratones, así como especialmente, los perros, gatos, aves en cautiverio, reptiles, anfibios y peces de acuario.
- 45 De acuerdo con una forma de realización preferida los compuestos de la invención se administran a mamíferos.
- De acuerdo con otra forma de realización preferida los compuestos de acuerdo con la invención se administran a aves, a saber a aves en cautiverio y en particular a aves de corral.
- Mediante el uso de los principios activos de acuerdo con la invención para combatir parásitos animales se desea reducir o bien prevenir las enfermedades, los casos de muerte y las mermas de producción (en la carne, leche, lana,
- 50 pieles, huevos, miel, etc.) de modo que es posible una tenencia de animales más económica y sencilla mediante el empleo de los principios activos de acuerdo con la invención.
- Con respecto al área de la salud animal el concepto de "lucha" o "combatir" significa que mediante los principios activos es posible reducir en forma efectiva la aparición de los respectivos parásitos en un animal que está infestado con tales parásitos en un a medida inofensiva. Dicho con mayor exactitud "combatir" significa en el presente
- 55 contacto que el principio activo puede eliminar el parásito respectivo, impedir su crecimiento o su multiplicación.

- Se incluyen en los ejemplos de artrópodos, pero sin ser limitativo:  
del orden Anoplurida, por ejemplo *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp.; del orden Mallophagida y los subórdenes Amblycerina and Ischnocerina, por ejemplo *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp.,  
5 *Felicola* spp.; del orden Diptera y los subórdenes Nematocerina y Brachyicerina, por ejemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Odagmia* spp., *Wilhelmia* spp., *Hybomitra* spp., *Atilotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *hidrotaea* spp., *Stomoxis* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp.,  
10 *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp., *Melophagus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Tipula* spp.; del orden Siphonaptera, por ejemplo *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Tunga* spp., *Xenopsilla* spp., *Ceratophyllus* spp.; del orden Heteroptera, por ejemplo *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongilus* spp.; así como insectos molestos y los nocivos para la higiene del orden de los blatáridos.
- Además entre los artrópodos se indican a modo de ejemplo los siguientes ácaros, pero sin ser limitativo:  
15 de la subclase de los ácaros (Acarina) y del orden Metastigmata, por ejemplo de la familia Argasidae, como *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., de la familia Ixodidae, como *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Rhipicephalus* (*Boophilus*) spp. *Dermacentor* spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. el género originario de las chinches de diferentes huéspedes); del orden Mesostigmata, como *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp., *Varroa* spp., *Acarapis* spp.; del orden  
20 *Actinieda* (Prostigmata), por ejemplo *Acarapis* spp., *Cheiletiella* spp., *Ornithocheiletiella* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Neotrombicula* spp., *Listrophorus* spp.; y del orden Acaridida (Astigmata), por ejemplo *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Choriopetes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.
- 25 Se incluyen en los ejemplos de protozoos parasíticos, pero sin ser limitativo:  
*Mastigophora* (Flagellata), como por ejemplo *Trypanosomatidae*, por ejemplo *Trypanosoma* b. *brucei*, T.b. *gambiense*, T.b. *rhodesiense*, T. *congolense*, T. *cruzi*, T. *evansi*, T. *equinum*, T. *lewisi*, T. *percae*, T. *simiae*, T. *vivax*, *Leishmania* *brasiliensis*, L. *donovani*, L. *tropica*, como por ejemplo *Trichomonadidae*, por ejemplo *Giardia* *lamblia*, G. *canis*.
- 30 *Sarcomastigophora* (Rhizopoda), como *Entamoebidae*, por ejemplo *Entamoeba* *histolytica*, *Hartmannellidae*, por ejemplo *Acanthamoeba* sp., *Harmanella* sp.
- Apicomplexa* (Sporozoa), como *Eimeridae*, por ejemplo *Eimeria* *acervulina*, E. *adenoides*, E. *alabamensis*, E. *anatis*, E. *anserina*, E. *arlingi*, E. *ashata*, E. *auburnensis*, E. *bovis*, E. *brunetti*, E. *canis*, E. *chinchillae*, E. *cluearum*, E. *columbae*, E. *contorta*, E. *crandalis*, E. *debliecki*, E. *dispersa*, E. *ellipsoidales*, E. *falciformis*, E. *faurei*, E. *flavescens*,  
35 E. *gallopavonis*, E. *hagani*, E. *intestinalis*, E. *iroquoiana*, E. *irresidua*, E. *labbeana*, E. *leucarti*, E. *magna*, E. *maxima*, E. *media*, E. *meleagridis*, E. *meleagritidis*, E. *mitis*, E. *necatrix*, E. *ninakohlyakimovae*, E. *ovis*, E. *parva*, E. *pavonis*, E. *perforans*, E. *phasani*, E. *piriformis*, E. *praecox*, E. *residua*, E. *scabra*, E. *spec.*, E. *stiedai*, E. *suis*, E. *tenella*, E. *truncata*, E. *truttae*, E. *zuernii*, *Globidium* *spec.*, *isospora* *belli*, I. *canis*, I. *felis*, I. *ohioensis*, I. *rivolta*, I. *spec.*, I. *suis*, *Cystisopora* *spec.*, *Cryptosporidium* *spec.*, en particular C. *parvum*; como *Toxoplasmodidae*, por ejemplo *Toxoplasma* *gondii*, *Hammondia* *heydornii*, *Neospora* *caninum*, *Besnoitia* *besnoitii*; como *Sarcocystidae*, por ejemplo *Sarcocystis* *bovicanis*, S. *bovihominis*, S. *ovicanis*, S. *ovifelis*, S. *neurona*, S. *spec.*, S. *suihominis*, como *Leucozoidae*, por ejemplo *Leucozytozoon* *simondi*, como *Plasmodiidae*, por ejemplo *Plasmodium* *berghei*, P. *falciparum*, P. *malariae*, P. *ovale*, P. *vivax*, P. *spec.*, como *Piroplasma*, por ejemplo *Babesia* *argentina*, B. *bovis*, B. *canis*, B. *spec.*, *Theileria* *parva*, *Theileria* *spec.*, como *Adeleina*, por ejemplo *Hepatozoon* *canis*, H. *spec.*
- 40
- 45 Se incluyen en los ejemplos de endoparásitos patógenos que se refieren a los helmintos, se incluyen los platelmintos (p. ej., *Monogenea*, *Cestodes* y *Trematodes*), nematodos, acantocéfalos y *Pentastoma*. Forman parte de otros helmintos, pero sin ser limitativo:
- Monogenea*: p. ej.: *Gyrodactylus* spp., *Dactylgyrus* spp., *Polystoma* spp.
- Cestodes*: del orden *Pseudophyllidea* por ejemplo: *Diphilobothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp.,  
50 *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diplogonoporus* spp.
- del orden de los ciclofilidos por ejemplo: *Mesocestoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosoma* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andyra* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Equinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Equinolepis* spp., *Equinocotile* spp., *Diorchis* spp., *Dipilidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diploplidium* spp.
- 55 *Trematodos*: de la clase *Digenea* por ejemplo: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucocloroidium* spp., *Brachilaima* spp., *Equinostoma* spp., *Equinoparyphium* spp., *Equinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *ciclocoelum* spp., *Typhlocoelum* spp., *Paramphistomum* spp.,

Calicophoron spp., Cotilophoron spp., Gigantocotile spp., Fiscoederius spp., Gastrothilacus spp., Notocotilus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp. Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp.

5 Nematodos: Trichinellida por ejemplo: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp.

Del orden de los Tilenchida por ejemplo: Micronema spp., Strongiloides spp.

Del orden de los Rhabditina por ejemplo: Strongilus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cilindropharynx spp., Poterostomum spp., ciclocoercus spp., Cilicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancilostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongilus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongilus spp., Neostongilus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongilus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongilus spp. Parelaphostongilus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongilus spp., Aelurostrongilus spp., Filaroides spp., Paraflaroides spp., Trichostrongilus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongilus spp., Obeliscooides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp.

Del orden de los Spirurida por ejemplo: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp.; Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Bailisascaris spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp.; Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongilonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp.; Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp.

20 Acanthocephala: del orden Oligacanthorhynchida z.B: Macracanthorhynchus spp., Prosthenostrongilus spp.; del orden Polymorfidia por ejemplo: Filicollis spp.; del orden Moniliformida por ejemplo: Moniliformis spp.,

Del orden de los Equinorhynchida por ejemplo Acanthocephalus spp., Equinorhynchus spp., Leptorhynchoides spp.

25 Pentastoma: del orden Porocephalida por ejemplo Linguatula spp.

En el área de la medicina veterinaria y la mantención de animales la administración de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza según procedimientos conocidos en general por los especialistas, como por vía enteral, parenteral, dermal o nasal en forma de preparados adecuados. La administración puede ser profiláctica o terapéutica.

30 Así, una realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención como medicamento.

Otro aspecto se refiere a compuestos de acuerdo con la invención para el uso como anti-endoparasitario, en particular como un helminticida o un agente contra protozoos. Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados, por ejemplo, para su uso como anti-endoparasitario, en particular como un helminticida o un agente contra protozoos, a modo de ejemplo en la cría de animales, en la mantención de animales, en establos y en el sector sanitario.

Otro aspecto se refiere a su vez al uso de compuestos de acuerdo con la invención como antiectoparásito, en particular un artropocida como un insecticida o un acaricida. Por ejemplo, son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el uso como antiectoparásito, en particular un artropocida como un insecticida o acaricida, por ejemplo en la mantención de animales, en la cría de animales, en establos o en el sector sanitario.

Los principios activos de la fórmula (I) y las composiciones que los contienen son adecuados para la protección de materiales técnicos contra la infestación o la destrucción por medio de insectos, p. ej., del orden de los Coleoptera, Hymenoptera, Isoptera, Lepidoptera, Psocoptera y Zygentoma.

45 En el presente contexto se entienden por materiales técnicos materiales inertes, como preferentemente plásticos, adhesivos, pegamentos, papeles y cartones, cuero, madera, productos derivados de la madera y pinturas. La aplicación de la invención para la protección de la madera es especialmente preferente.

En una realización de acuerdo con la invención las composiciones o agentes de la invención contienen además un insecticida y/o al menos un fungicida adicional.

50 En otra realización, esta composición de acuerdo con la invención es una composición lista para usar (ready-to-use), es decir, puede aplicarse sin otra modificación sobre el material correspondiente. Como insecticidas o fungicidas adicionales entran en consideración los mencionados precedentemente.

Sorprendentemente se ha encontrado que los principios activos y las composiciones de acuerdo con la invención pueden emplearse para la protección de incrustación de objetos, especialmente de cascos de buques, tamices,



redes, construcciones, instalaciones de muelles y dispositivos de señalización que entran en contacto con agua de mar o salobre. Del mismo modo los principios activos y las composiciones de acuerdo con la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros principios activos como agente químico anti-putrefacción.

### **Explicación de los procedimientos e intermediarios**

5 Los siguientes ejemplos de preparación y uso ilustran la invención sin constituir limitación alguna. Los productos se caracterizaron mediante espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y/o CL-EM (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) y/o CG-EM (Gas Chromatography-Mass Spectrometry).

10 La determinación de los valores logP se efectuó análogamente a la Directiva OECD 117 (directiva CE 92/69/EEC) mediante HPLC (High Performance Liquid Chromatography) en columnas de fase reversa (C 18), de acuerdo con los procedimientos siguientes:

[a] la determinación con la CL-EM en el intervalo ácido se realiza a un valor de pH 2,7 con 0,1 % ácido fórmico acuoso y acetonitrilo (contiene 0,1 % de ácido fórmico) como eluyente; gradiente lineal de 10 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo.

15 [b] la determinación con la CL-EM en el intervalo neutral a un valor de pH 7.8 con una solución acuosa 0,001 molar de solución hidrogenocarbonato de amonio y acetonitrilo como eluyente; gradiente lineal de 10 % de acetonitrilo a 95 % de acetonitrilo.

La calibración se realiza con soluciones de una serie homóloga de alcan-2-onas no ramificadas (con 3 a 16 átomos de carbono) cuyos valores logP son conocidos (determinación de los valores logP con los tiempos de retención por medio de interpolación lineal entre dos alcanonas sucesivas).

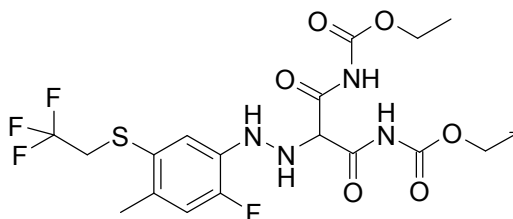
20 Los espectros de RMN se midieron con un dispositivo Bruker II Avance 400, equipado con un cabezal de muestra de 1,7 mm TCI. En casos aislados se determinaron los espectros de RMN con un dispositivo Bruker Avance II 600.

25 Los datos de RMN de datos seleccionados se indicaron en la forma clásica (valores  $\delta$ , escisión de multiplete, cantidad de átomos de H). La disociación de las señales se ha descrito como sigue: s (singulete), d (duplete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), ancho (para señales anchas). Como disolventes se usaron  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , donde como referencia se usó tetrametilsilano (0.00 ppm).

### **Ejemplos de preparación:**

**Ejemplo de preparación 1:** 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Ej. N°1)

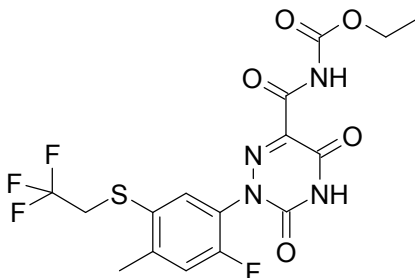
30 Etapa 1: [2-(2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}hidraciniliden)-1,3-dioxopropan-1,3-diiil]biscarbamato de dietilo



35 10,0 g (41,7 mmol) de 2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]anilina se dispusieron a 0 °C en 100 ml de ácido acético y se mezcló con 12 ml de ácido clorhídrico conc. Tras la adición de 2,90 g (41,7 mmol) de nitrito de sodio y 10,8 g (41,7 mmol) de (1,3-dioxopropan-1,3-diiil)biscarbamato de dietilo se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. A continuación se adicionaron a 0 °C 10,3 g (125,1 mmol) de acetato de sodio y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se retiró por succión el precipitado formado, se lavó con éter dietílico y se lavó al vacío. Se obtuvieron 7,00 g (94 % de pureza según CL/EM, 34 % del teórico) del producto como sólido de color marrón.

40 logP[a]: 4,07; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 13,03(s ancho, 1H), 11,31(s ancho, 1H), 10,49(s ancho, 1H), 8,07(d,1H), 7,32(d,1H), 4,21-4,04(m,6H), 2,35(s,3H), 1,27-1,22(m,6H)

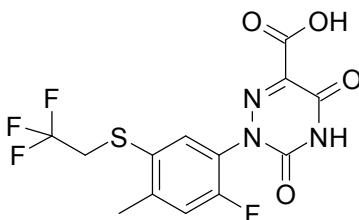
Etapa 2: [(2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)carbonil]carbamato de etilo



5 A una solución de 7,00 g (13,7 mmol) de [2-(2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}hidraciniliden)-1,3-dioxopropan-1,3-diil]biscarbamato de dietilo en 70 ml de ácido acético se adicionaron a temperatura ambiente 1,12 g (13,7 mmol) de acetato de sodio. La mezcla de reacción se refluxó durante 6 horas y después de enfriarse se vertió sobre agua helada. El precipitado se retiró por succión, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida. Así se obtuvieron 5,00 g (93 % de pureza según CL/EM, 79 % del teórico) del producto como sólido ligeramente amarillado.

10 logP[a]: 2,50; RMN de  $^1\text{H}$  (D6-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 12,90(s ancho, 1H), 11,52(s ancho, 1H), 7,78(d,1H), 7,44(d,1H), 4,15(q,2H), 3,94(q,2H), 2,45(s,3H), 1,21(t, 3H)

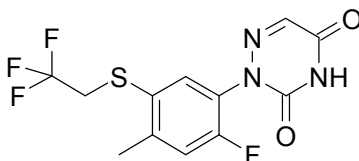
Etapa 3: ácido 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico



15 Una solución de 5,00 g (11,1 mmol) de [(2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)carbonil]-carbamato de etilo en 50 ml de ácido clorhídrico conc. se agitó durante 4 horas bajo reflujo y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después del enfriado, se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada. El precipitado se retiró por succión, se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida. Se aislaron 2,30 g (98 % de pureza según CL/EM, 55 % del teórico) del producto como sólido.

20 logP[a]: 1,79; RMN de  $^1\text{H}$  (D6-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 12,75(s ancho, 1H), 7,79(d,1H), 7,43(d,1H), 3,91(q,2H), 2,45(s,3H)

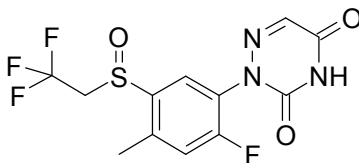
Etapa 4: 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona



25 2,30 g (6,06 mmol) de ácido 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxílico se dispusieron en 20 ml de difeniléter y se agitó durante 6 horas a 220 °C. Después de enfriarse se purificó la mezcla en bruto se purificó mediante MPLC con gel de sílice (100-200 criba) con 20 % de éster acético en éter de petróleo. Se aislaron 1,20 g (99 % de pureza según CL/EM, 59 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color amarillento.

30 logP[a]: 2,45; RMN de  $^1\text{H}$  (D6-DMSO, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 12,50(s ancho, 1H), 7,76(d,1H), 7,70(s,1H), 7,41(d,1H), 3,93(q,2H), 2,44(s,3H)

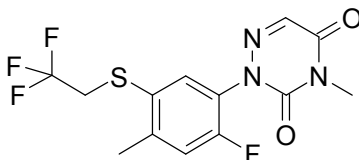
Etapa 5: 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Ej. N°1)



A una solución de 200 mg (0,60 mmol) de 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona en acetona/agua (1:1) se adicionaron 91 mg (0,60 mmol) de Oxone<sup>(R)</sup>.

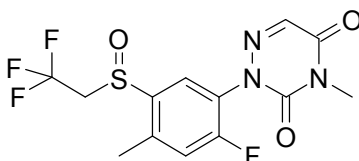
- 5 La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo varias veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El diluyente se eliminó bajo presión reducida. Se aislaron 150 mg (98 % de pureza según CL/EM, 72 % del teórico) del compuesto del título como sólido amarillento.  
logP[a]: 1,58; RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 12,45(s ancho, 1H), 8,02(d,1H), 7,71(s,1H), 7,52(d,1H), 4,34-4,22(m,1H), 4,04-3,93(m,1H), 2,43(s,3H)
- 10

**Ejemplo de preparación 2:** 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-4-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Ej. N°3)



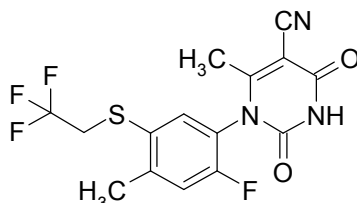
- 15 A una solución agitada de 500 mg (1,41 mmol) de 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida se adicionaron a 0 °C 176 µl (400 mg, 2,82 mmol) de yoduro de metilo y 390 mg (2,82 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo varias veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El diluyente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante MPLC con gel de sílice (100-200 criba) con 26 % de éster acético en éter de petróleo. Se aislaron 350 mg (100 % de pureza según CL/EM, 67 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color amarillento.  
logP[a]: 2,94; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7,58-7,56(m,2H), 7,14(d,1H), 3,41(s,3H), 3,35(q,2H), 2,54(s,3H)
- 20

**Ejemplo de preparación 3:** 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-4-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona (Ej. N°2)



- 25 A una solución de 200 mg (0,57 mmol) de 2-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-4-metil-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)-diona en acetona/agua (1:1) se adicionaron 87 mg (0,56 mmol) de Oxone<sup>(R)</sup>. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y se extrajo varias veces con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El diluyente se eliminó bajo presión reducida y el producto en bruto se lavó con *n*-pentano. Se aislaron 170 mg (98 % de pureza según CL/EM, 81 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color amarillento.  
logP[a]: 1,94; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8,06(d,1H), 7,58(s,1H), 7,18(d,1H), 3,49-3,42(m,5H), 2,46(3H)
- 30

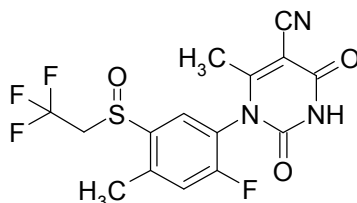
**Ejemplo de preparación 4:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (Ej. N°17)



200 mg (0,84 mmol) de 2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]anilina se calentaron en 3 ml de dimetilformamida con 190 mg (0,84 mmol) de [(2Z)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoil]carbamato de etilo 18 h bajo reflujo. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo restante por cromatografía en columna mediante MPLC en RP(C-18) con agua/acetonitrilo. Se obtuvieron 35 mg (92 % de pureza según CL/EM, 11 % del teórico) del producto.

logP[a]: 2,43; RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 12,33(s,1H), 7,83-7,82(m,1H), 7,49-7,47(m,1H), 4,06-3,93(m,2H), 2,43(s,3H), 2,13(s,3H)

**Ejemplo de preparación 5:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]-fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (Ej. N°16)

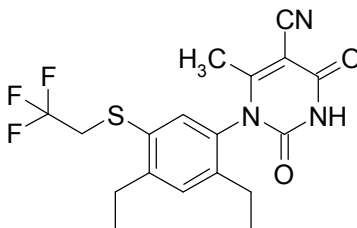


100 mg (0,392 mmol) de 2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]anilina se calentaron en 10 ml de etanol y una cantidad catalítica de ácido acético con 80 mg (0,354 mmol) de [(2Z)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoil]carbamato de etilo [CAS-RN 925982-34-9] 18 h bajo reflujo. Después de enfriarse se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se recoge en 5 ml de dimetilformamida y se agita otras 18 h a 140°C. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, se purifica el residuo restante por cromatografía en columna mediante MPLC en RP(C-18) con agua/acetonitrilo. Se obtienen 18,8 mg (83 % de pureza según CL/EM, 10 % del teórico) del producto como mezcla de diastereómeros.

RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 12,31(s,1H), 8,14-8,12(m,1H), 7,61-7,58(m,1H), 4,36-3,88(m,2H), 2,45(s,3H), 2,20(s,3H)

**Ejemplo de preparación 6:** 1-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (Ej. N°18)

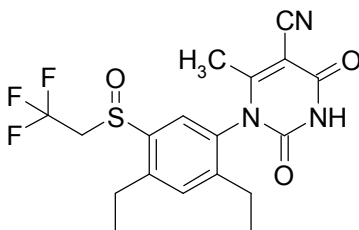
Etapa 1: 1-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



250 mg (0,95 mmol) de 2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]anilina se calentaron en 10 ml de etanol y una cantidad catalítica de ácido acético con 195 mg (0,862 mmol) de [(2Z)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoil]carbamato de etilo 18 h bajo reflujo. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo restante se recogió en 5 ml de dimetilformamida y se calentó otras 18 h bajo reflujo. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo restante por cromatografía en columna mediante MPLC en RP(C-18) con agua/acetonitrilo. Se obtuvieron 80 mg (94 % de pureza según CL/EM, 20 % del teórico) de producto.

logP[a]: 3,16; RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 12,19(s,1H), 7,62(s,1H), 7,33(s,1H), 4,05-3,91(m,2H), 2,79-2,73(m,2H), 2,53-2,33(m,2H), 2,01(s,3H), 1,21(t, 3H), 1,10(t, 3H).

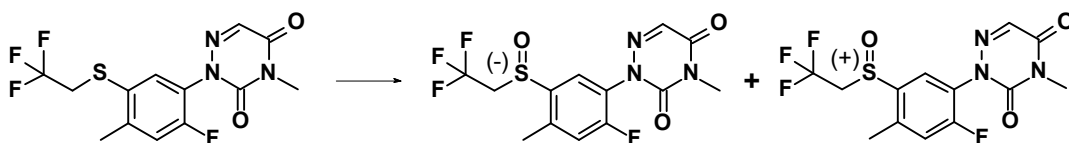
Etapa 2: 1-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (Ej. N°18)



5 50 mg (0,13 mmol) de 1-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo se dispusieron a 0 °C en 3 ml de ácido acético. Tras la adición de cantidades catalíticas de volframato se adició a 0 °C en porciones 155 mg (0,137 mmol) de solución acuosa al 3 % de agua oxigenada y la mezcla de reacción se agitó 24 h a temperatura ambiente. Tras la adición de una solución acuosa al 33 % de bisulfito, la mezcla se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna mediante MPLC en RP(C-18). Con agua/acetonitrilo se obtuvieron 36 mg del producto como sólido de color amarillo claro (89 % de pureza según CL/EM, 62 % del teórico).

10 logP[a]: 2,15; logP[b]: 1,55; RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 12,18(s,1H), 7,96(s,1H), 7,51(s,1H), 4,29-3,84(m,2H), 2,76(m,2H), 2,51(m,2H), 2,00(s,3H), 1,27(t, 3H), 1,15(t, 3H).

15 **Ejemplo de preparación 7:** Oxidación quiral en (-)- y (+)-2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionas (Ej. N° 28 y 29)



16,0 mg (0,06 mmol) de acetilacetato de vanadio y 28,6 mg (0,09 mmol) de (S)-(2,4-di-*tert*-butil-6-((E)-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)imino)metil)fenol se dispusieron en 1 ml de cloroformo y se agitó 1 h a temperatura ambiente. 200,0 mg (0,57 mmol) de 2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-diona (Ej. N° 3) se disolvieron en 1 ml de cloroformo y se adicionaron. La solución se continuó agitando otros 5 minutos a temperatura ambiente. Una solución de 66,8 mg (59 ml, 0,68 mmol) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35 % y 101 mg (100 ml) de solución tampón con un valor de pH 7 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) se adicionó durante 2 horas en porciones. A continuación se continuó agitando otras 2 horas a temperatura ambiente y durante la noche se dejó agitando a temperatura ambiente. El desarrollo de la reacción se controló mediante DC: aún hay educto, rendimiento aprox. 50 %. Nueva adición de 159 ml de solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / tampón con un valor de pH 7 durante un período de 2 horas. El control mediante DC no mostró ninguna modificación, por lo que se interrumpió la reacción, se diluyó con 2 ml de cloroformo y se mezcló con algunos ml de solución 1 M de tiosulfato de sodio. Las fases se separaron y se eliminó el disolvente bajo vacío. Se obtuvieron 199 mg de una mezcla que de acuerdo con la CL/EM estaba compuesta de 34 % de 2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-diona (Ej. N° 3) y 56 % de 2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-diona (Ej. N° 2).

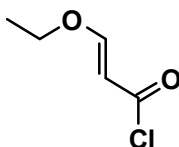
El excedente enantiomérico se determinó mediante HPLC en fase quiral (Chiracel OD-RH 150) con una relación del (-)-enantiómero respecto del (+)-enantiómero de 26,1 : 73,9.

(-)-2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-diona (Ej. N° 28), valor de giro específico: -34,7 en acetonitrilo (c=0,009)

35 (+)- 2-[2-fluoro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-diona (Ej. N° 29), valor de giro específico: 33,7 en acetonitrilo (c=0,009)

**Ejemplo de preparación 8:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 55)

Etapa 1: *cloruro de (2E)-3-etoxiacriloilo*



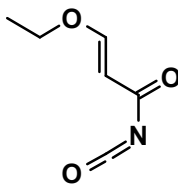
A 228 g (1,8 mol) de cloruro de oxalilo se adicionaron gota a gota a 0 °C 86,5 g (1,2 mol) de etilviniléter tan lentamente que la temperatura interna no superaba 5 °C. La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0 °C y durante la noche a temperatura ambiente, después se eliminó bajo presión reducida el cloruro de oxalilo excedente. El residuo líquido, de color negro, obtenido contenía 179 g de cloruro de 4-etoxi-2-oxobut-3-enoilo (aprox. 83 % de rendimiento con una pureza de aprox. 90 %).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,89(d,1H), 6,05(d,1H), 4,12(q,2H), 1,40(t, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 176,9; 169,0; 168,9; 98,9; 69,0; 14,3.

El cloruro de 4-etoxi-2-oxobut-3-enoilo se calentó bajo agitación en el refrigerador de reflujo durante 30 min a 120 °C. La mezcla de reacción líquida, negra, se purificó por destilación (0,9-1,3 mbar, fracción principal a 40-44 °C), se obtuvieron 88,6 g (90 % de pureza, 49 % del teórico) del compuesto del título como líquido de color amarillo claro.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,78(d,1H), 5,51(d,1H), 4,05(q,2H), 1,40(t, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 168,1; 164,7; 102,9; 68,7; 14,4.

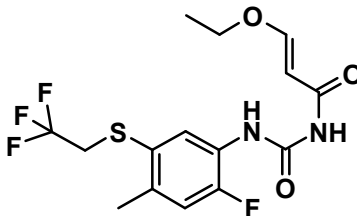
Etapa 2: (2E)-3-etoxiacriloilisocianato



Bajo atmósfera de argón se calentaron 26,49 g (149,9 mmol) de cianato de plata en tolueno seco (120 ml) 30 min bajo reflujo, después a una temperatura aprox. de 100 °C se mezclaron con una solución de 11,65 g (86,8 mmol) de cloruro de (2E)-3-etoxiacriloilo en tolueno seco (30 ml). La mezcla de reacción se calentó 30 min bajo reflujo, después se enfrió primero a temperatura ambiente y después a 0 °C. La solución excedente del compuesto del título se separó por decantación o bien se retiró mediante una jeringa del precipitado de cloruro de plata y se continuó usando en la próxima reacción sin otra purificación, después de la concentración se analizó una muestra espectroscópicamente mediante RMN.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,70(d,1H), 5,29(d,1H), 4,00(q,2H), 1,38(t, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 166,8; 164,3; 139,4; 100,7; 68,0; 14,3.

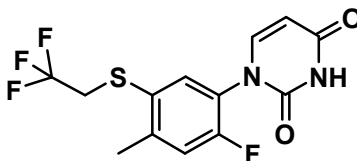
Etapa 3: (2E)-3-etoxi-N-({2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-carbamoil) acrilamida



Bajo atmósfera de argón se dispusieron 12,22 g (86,6 mmol) de 2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]-anilina en *N,N*-dimetilformamida seca (50 ml) con 11,8 g de criba molar 4Å activada, se enfrió a -20 °C y se mezcló gota a gota con la solución toluénica de isocianato de (2E)-3-etoxiacriloilo obtenida en la Etapa 2, de modo que la temperatura interna no superó -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se friccionó con ciclohexano, se filtró y se lavó con poca cantidad de ciclohexano. Se obtuvieron 10,6 g (95 % de pureza, 46 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color amarillento.

$\log P[a]$ : 3,78;  $\log P[b]$ : 3,70; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 11,11(s,1H), 10,60(s,1H), 8,37(d,1H), 7,72(d,1H), 7,29(d,1H), 5,59(d,1H), 4,01(q,2H), 3,79(q,2H), 2,38(s,3H), 1,27(t, 3H)

Etapa 4: 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (Ej. N° 55)

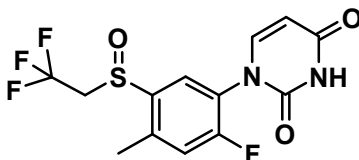


A una solución de 10,0 g (26,3 mmol) de (2E)-3-etoxi-N-({2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}carbamoil)acrilamida en etanol (37 ml) se adicionaron 117 ml (233 mmol) de ácido sulfúrico 2 M y la mezcla de reacción se calentó durante la noche bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se

eliminó el etanol en el evaporador rotativo al vacío y la fase de ácido sulfúrico se mezcló con diclorometano. El sólido incoloro, no soluble se retiró por succión y se secó. Se obtuvieron 7,50 g (100 % de pureza, 85 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color marrón claro. La fase diclorometano seca y concentrada contenía solo poca cantidad de producto y fue desechada.

5 logP[a]: 2,13; logP[b]: 2,06; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 11,58(s,1H), 7,76(d,1H), 7,68(d,1H), 7,39(d,1H), 5,74-5,71(m,1H), 3,99(q,2H), 2,41(s,3H)

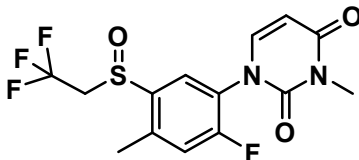
**Ejemplo de preparación 9:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 56)



10 A una solución de 1,76 g (5,27 mmol) de 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en acetonitrilo (35 ml) se adicionaron a 0 °C 43,4 mg (0,13 mmol) de volframato de sodio (VI)-dihidrato así como gota a gota 6,27 g (5,53 mmol) de una solución acuosa al 3 % de agua oxigenada. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se mezcló nuevamente con 2,98 g (2,63 mmol) de una solución acuosa al 3 % de agua oxigenada y se agitó otra noche a temperatura ambiente. Se mezcló con solución de bisulfito de sodio (al 40 % en agua) así como diclorometano y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente se obtuvieron 1,43 g (97 % de pureza, 75 % del teórico) del compuesto del título como sólido amarillento.

20 logP[a]: 1,30; logP[b]: 1,24; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 11,62(s,1H), 7,98(d,1H), 7,74(d,1H), 7,52(d,1H), 5,79-5,76(m,1H), 4,29-4,16(m,1H), 4,13-4,01(m,1H), 2,44(s,3H)

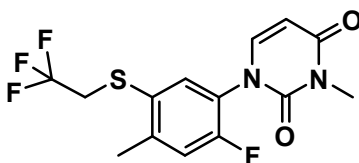
**Ejemplo de preparación 10:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 54)



25 A una solución de 200 mg (0,57 mmol) de 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se adicionaron bajo atmósfera de argón a 0 °C primero 243 mg (1,71 mmol) de yoduro de metilo, después 28,5 mg (0,71 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, después se vertió sobre agua helada y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada, acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente se obtuvieron 124 mg (100 % de pureza, 60 % del teórico) del compuesto del título como sustancia sólida incolora.

35 logP[a]: 1,66; logP[b]: 1,61; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,99(d,1H), 7,78(d,1H), 7,54(d,1H), 5,92(d,1H), 4,30-4,16(m,1H), 4,12-3,98(m,1H), 3,21(s,3H), 2,45(s,3H)

**Ejemplo de preparación 11:** 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}-3-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 53)

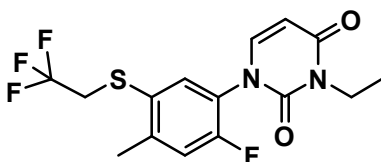


40 A una solución de 1,67 g (5,0 mmol) de 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfenil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en *N,N*-dimetilformamida seca (15 ml) se adicionaron bajo atmósfera de argón a 0 °C primero 2,13 g (15,0 mmol) de yoduro de metilo, después 300 mg (7,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0 °C hasta alcanzar temperatura ambiente, después se vertió sobre agua helada y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada,

acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente se obtuvieron 1,58 g (100 % de pureza, 91 % del teórico) del compuesto del título como sólido de color amarillo.

5 logP[a]: 2,59; logP[b]: 2,53; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,77(d,1H), 7,74(d,1H), 7,41(d,1H), 5,88(d,1H), 3,98(q,2H), 3,21(s,3H), 2,43(s,3H)

**Ejemplo de preparación 12:** 3-etil-1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 71)

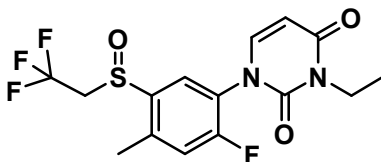


10 A una solución de 186 mg (0,56 mmol) de 1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se adicionaron 33,4 mg (0,84 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral), se agitaron 15 min a temperatura ambiente, después se adicionaron 174 mg (1,11 mmol) de yoduro de etilo y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h se adicionaron nuevamente 22,3 mg (0,56 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) así como 86,8 mg (0,56 mmol) de yoduro de etilo y durante la noche se agitó a temperatura ambiente, después se vertió sobre agua helada y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada, acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente se obtuvieron 40,6 mg (97 % de pureza, 20 % del teórico) del compuesto del título como sólido incoloro.

15

20 logP[a]: 2,93; logP[b]: 2,86; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,78(d,1H), 7,72(d,1H), 7,41(d,1H), 5,86(d,1H), 3,99(q,2H), 3,86(q,2H), 2,42(s,3H), 1,12(t, 3H)

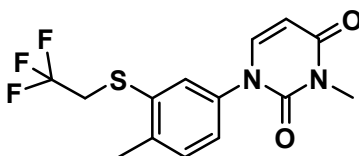
**Ejemplo de preparación 13:** 3-etil-1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfinil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 59)



25 A una solución de 208 mg (0,57 mmol) de 3-etil-1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en 5 ml de diclorometano se adicionaron a 0 °C 135 mg (0,60 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico (aprox. al 77 %). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0 °C, se lavó con soda cáustica 1M y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente se obtuvieron 145 mg (100 % de pureza, 67 % del teórico) del compuesto del título como sólido incoloro.

30 logP[a]: 1,94; logP[b]: 1,88; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,00(d,1H), 7,77(d,1H), 7,53(d,1H), 5,90(d,1H), 4,30-4,12(m,1H), 4,12-3,99(m,1H), 3,87(q,2H), 2,45(s,3H), 1,13(t, 3H)

**Ejemplo de preparación 14:** 3-metil-1-{4-metil-3-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 58)

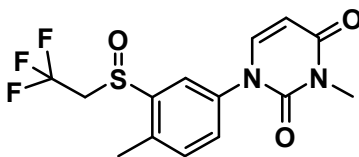


35 375 mg (1,5 mmol) de ácido {4-metil-3-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}bórico, 189 mg (1,5 mmol) de 3-metiluracilo, 409 mg (2,25 mmol) de acetato de cobre(II), 237 mg (3,0 mmol) de piridina así como 1,0 g de criba molar 3Å activada se agitaron en 20 ml de diclorometano seco durante 4 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adsorbió sobre kieselgur y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como eluyente. Se obtuvieron 176 mg (93 % de pureza, 33 % del teórico) del compuesto del título como aceite incoloro.

40 logP[a]: 2,48; logP[b]: 2,39; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7,71(d,1H), 7,61(d,1H), 7,37(d,1H), 7,27-7,24(m,1H), 5,83(d,1H), 4,04(q,2H), 3,20(s,3H), 2,38(s,3H)



**Ejemplo de preparación 15:** 3-metil-1-{4-metil-3-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ej. N° 57)

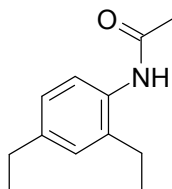


- 5 A una solución de 88,0 mg (0,27 mmol) de 3-metil-1-{4-metil-3-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona en 10 ml de diclorometano se adicionaron a 0 °C 62,7 mg (0,28 mmol) de ácido *meta*-cloroperbenzoico (aprox. al 77 %). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 0 °C, se lavó con soda cáustica 1M (5 ml) y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se obtuvieron 82 mg (100 % de pureza, 89 % del teórico) del compuesto del título como sólido incoloro.
- 10 logP[a]: 1,50; logP[b]: 1,49; RMN de <sup>1</sup>H (D<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 7,87(d,1H), 7,80(d,1H), 7,61-7,58(m,1H), 7,49(d,1H), 5,88(d,1H), 4,30-4,12(m,1H), 4,09-3,95(m,1H), 3,21(s,3H), 2,42(s,3H)

### Síntesis de anilinas de la fórmula (IVa)

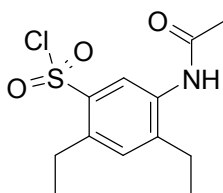
#### 2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]anilina

Etapa 1: 5-*N*-(2,4-dietilfenil)acetamida



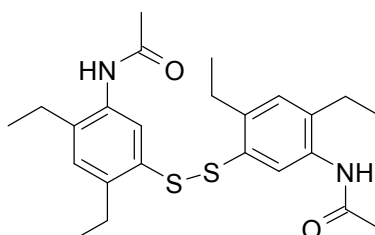
- 15 A una solución de 8,40 g (56,3 mmol) de 2,4-dietilanilina en 150 ml de tolueno se adicionaron lentamente 6,00 g (58,8 mmol) de anhídrido de ácido acético, a continuación se continuó agitando otras 18 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente al vacío y sólido pastoso restante se mezcló con agua y se aspiró. Se obtuvieron 9,50 g del producto (100 % según RMN de <sup>1</sup>H, 88 % del teórico).
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 9,20(ancho, 1H), 7,20-7,18(m,1H), 7,04(s,1H), 6,99-6,97(m,1H), 2,55(m,4H), 2,02(s,3H), 1,16(t, 3H), 1,10(t, 3H)

Etapa 2: cloruro de 5-acetamido-2,4-dietilbencensulfonilo



- 25 9,50 g (49,7 mmol) de 5-*N*-(2,4-dietilfenil)acetamida se adicionaron en porciones a 30,0 g (257,5 mmol) de ácido clorosulfónico y se continuó agitando 4 h a 80°C. Después de enfriarse se vertió sobre agua helada y se retiró por succión el sólido obtenido, restaron 10,3 g del producto (100 % de pureza según RMN de <sup>1</sup>H, 72 % del teórico).
- RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 9,29(ancho, 1H), 7,58(s,1H), 7,00(s,1H), 2,95(q,2H), 2,51(q,2H), 2,02(s,3H), 1,16(t, 3H), 1,08(t, 3H)

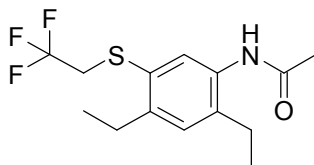
Etapa 3: *N,N'*-[Disulfanodilbis(4,6-dietilbencen-3,1-dii)]diacetamida



13,4 g (46,2 mmol) de cloruro de 5-acetamido-2,4-dietilbencensulfonilo se calentaron con 7,40 g (132,5 mmol) de hierro en polvo en 150 ml de etanol y 18,7 g de ácido clorhídrico conc. durante 12 h bajo reflujo. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida se mezcló el residuo con agua y se eliminó por succión y se obtuvieron 10,3 g de producto en bruto (73 % de pureza según CL/EM, 50 % del teórico) como sólido de color marrón claro.

5 logP(HCOOH): 4,02

Etapa 4: N-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}acetamida

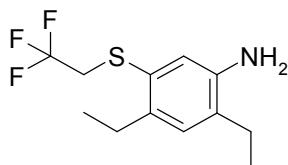


10,3 g (23,16 mmol) de N,N'-[Disulfanodiilbis(4,6-dietilbencen-3,1-diil)]-diacetamida se dispusieron en 60 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 6,3 g de ditionita de sodio, 15,5 g de carbonato de potasio y 5,3 g de hidrofosfato de sodio y 40 ml de agua y a continuación se agitó 3 h a 60 °C. Después de enfriarse se adicionaron 12 g (57,16 mmol) de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano y se agitó otras 12 h a 80 °C. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida, el residuo restante se acidifica con ácido clorhídrico conc. y se aspira el precipitado gris que se formó. Restaron 11,9 g de producto en bruto (70 % de pureza según CL/EM, 84 % del teórico).

10

logP(HCOOH): 3,07

15 Etapa 5: 2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]anilina



11,9 g (39,0 mmol) de N-{2,4-dietil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}acetamida se agitan en 125 ml de ácido clorhídrico 5 molar 18 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se torna básica con soda cáustica y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente al vacío.

20

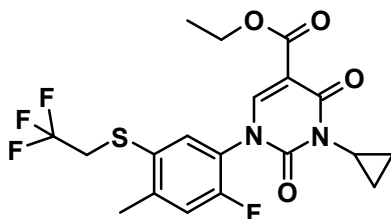
Restan 5,6 g del producto como aceite marrón (100 % de pureza según RMN de <sup>1</sup>H, 55 % del teórico).

RMN de <sup>1</sup>H (D6-DMSO, 400 MHz) δ ppm: 6,81-6,79(m,2H), 4,77(ancho, 2H), 3,75-3,67(q,2H), 2,63-2,58(q,2H), 2,43-2,37(q,2H), 1,10(t, 3H), 1,09(t, 3H)

#### Síntesis de ésteres de la fórmula (I-A-IIIa-ésteres)

3-ciclopropil-1-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

25



A una solución de 1,20 g (5,0 mmol) de 2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]-anilina en tetrahidrofurano seco (20 ml) se adicionó a 0 °C bajo atmósfera de argón 457 mg (5,0 mmol) de ciclopropilisocianato, después se agitó 30 min a 0 °C, durante la noche a temperatura ambiente así como 2 h a 45 °C y 2 h a 55 °C. Después de la nueva adición de 457 mg (5,0 mmol) de ciclopropilisocianato así como pocas gotas de base de Hünig, se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró bajo presión reducida. El control de la reacción mediante CL-EM mostró la formación del intermedio 1-ciclopropil-3-{2-fluoro-4-metil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}urea. El residuo se recogió en etanol (20 ml), se mezcló con 1,14 g (5,25 mmol) de dietiléster de ácido etoximetilmalónico y 1,70 g (5,35 mmol) de solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol), se agitó durante la noche a temperatura ambiente y 2 h a 55 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico a un valor de pH 6, se eliminó etanol bajo presión reducida y se extrajo con éster acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada, acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Tras la purificación cromatográfica en columnas de gel de sílice mediante MPLC con ciclohexano / éster acético como

30

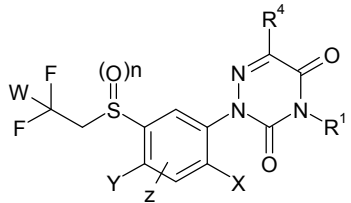
35

eluyente se obtuvieron 862 mg (92 % de pureza, 36 % del teórico) del compuesto del título en forma de sólido amarillo, resinoso.

logP[a]: 3,07; logP[b]: 3,02; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}^6\text{-DMSO}$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8,34(s,1H), 7,61(d,1H), 7,38(d,1H), 4,21(q,2H), 3,87(q,2H), 3,29-3,20(m,1H), 2,45(s,3H), 1,25(t, 3H), 1,03-0,90(m,4H)

- 5 De acuerdo con los procedimientos antes descritos se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula general (I).

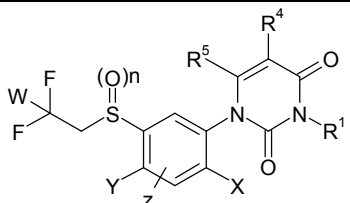
**Tabla 1** (compuestos de la fórmula (I) con la subestructura (I-A-1))

				
Z=H, W=F y R <sup>4</sup> =H				
Ej. Nº	n	Y	X	R <sup>1</sup>
1	1	CH <sub>3</sub>	F	H
2	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
3	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
4	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
7	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
8	0	Cl	Cl	H
9	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
10	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
11	1	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
12	0	Cl	Cl	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
13	1	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>
14	0	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>
15	1	Cl	Cl	H
19	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
20	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
22	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
23	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
24	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
25	0	CH <sub>3</sub>	F	ciclopropilmetilo
26	0	CH <sub>3</sub>	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27	1	CH <sub>3</sub>	F	ciclopropilmetilo
28	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
29	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>
30	1	CH <sub>3</sub>	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
31	0	Cl	H	CH <sub>3</sub>
32	0	Cl	H	CH <sub>3</sub>
33	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
34	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ciclopropilmetilo
35	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
36	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

(continuación)

Ej. N°	n	Y	X	R <sup>1</sup>
37	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ciclopropilmetilo
38	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
39	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CN
40	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN
41	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42	0	CH <sub>3</sub>	F	bencilo
43	0	CH <sub>3</sub>	F	3-piridilmetilo
44	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CN
45	1	CH <sub>3</sub>	F	bencilo
46	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
47	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
48	1	CH <sub>3</sub>	F	óxido de N-3-piridilmetilo
49	1	CH <sub>3</sub>	F	3-piridilmetilo
50	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
51	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
52	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	bencilo

**Tabla 2** (compuestos de la fórmula (I) con la subestructura (I-A-9))

 <p style="text-align: center;">Z=H y W=F</p>						
Ej. N°	n	Y	X	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
16	1	CH <sub>3</sub>	F	H	CN	CH <sub>3</sub>
17	0	CH <sub>3</sub>	F	H	CN	CH <sub>3</sub>
18	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CN	CH <sub>3</sub>
53	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	H	H
54	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>3</sub>	H	H
55	0	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H
56	1	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H
57	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
58	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
59	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
60	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
61	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CN	H	H
62	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H
63	1	CH <sub>3</sub>	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
64	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> -4-fluorofenil	H	H
65	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H
66	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
67	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CCH	H	H
68	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H

(continuación)

Ej. N°	n	Y	X	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
69	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
70	1	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H
71	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
72	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
73	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CN	H	H
74	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H
75	0	CH <sub>3</sub>	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
76	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> -4-fluorofenilo	H	H
77	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H
78	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
79	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CCH	H	H
80	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H
81	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
82	0	CH <sub>3</sub>	F	CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	H
83	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
84	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
85	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CN	H	H
86	0	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	H	H
87	0	CH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
88	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
89	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
90	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
91	1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
92	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
93	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
94	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
95	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	H
96	0	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
97	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
98	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
99	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
100	1	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CN	H	H

Datos RMN de los compuestos de acuerdo con las Tablas 1 y 2:

Ej. N°	LogP[b]	LogP[a]	RMN de <sup>1</sup> H δ ppm
1		1,58	(D6-DMSO, 400 MHz) 12,45(s ancho, 1H), 8,02(d,1H), 7,71(s,1H), 7,52(d,1H), 4,34-4,22(m,1H), 4,04-3,93(m,1H), 2,43(s,3H)
2		1,94	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,58(s,1H), 7,18(d,1H), 3,49-3,42(m,5H), 2,46(s,3H)
3		2,94	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,58-7,56(m,2H), 7,14(d,1H), 3,41(s,3H), 3,35(q,2H), 2,54(s,3H)
4		2,01	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,88(s ancho, 1H), 7,56(s ancho, 1H), 7,25(s ancho, 1H), 3,48-3,40(m,5H), 2,41(s,3H), 2,26(s,3H)
5		3,08	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,55(s,1H), 7,34(s,1H), 7,21(s,1H), 3,42-3,33(m,5H), 2,49(s,3H), 2,17(s,3H)
6		2,73	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,89(s,2H), 7,40(s,1H), 4,71-4,64(m,2H), 4,27-4,21(m,1H), 3,94-3,87(m,1H), 2,39(s,3H), 2,21(s,3H)

(continuación)

Ej. N°	LogP[b]	LogP[a]	RMN de <sup>1</sup> H δ ppm
7		3,74	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,61(s,1H), 7,40(s,1H), 7,22(s,1H), 4,70(q,2H), 3,37(q,2H), 2,49(s,3H), 2,16(s,3H)
8	1,4	2,72	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,58(s ancho, 1H), 7,66(s,1H), 7,60(s,1H), 7,57(s,1H), 3,50(q,2H)
9		2,65	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,08(d,1H), 7,65(s,1H), 7,19(d,1H), 4,68(q,2H)
10		3,65	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,63-7,59(m,2H), 7,15(d,1H), 4,68(q,2H), 3,36(q,2H), 2,54(s,3H)
11		3,21	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,06(s,1H), 7,70(s,1H), 7,66(s,1H), 4,69(q,2H), 3,84-3,78(m,1H), 3,48-3,43(m,1H)
12		3,93	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,66-7,61(m,3H), 4,68(q,2H), 3,50(q,2H)
13		2,48	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,04(m,1H), 7,69(m,1H), 7,59(m,1H), 3,86-3,75(m,1H), 3,50-3,39(m,4H)
14		3,31	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 7,65(s,1H), 7,59-7,57(m,2H), 3,49(q,2H), 3,42(s,3H)
15	1,1	2,02	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) 8,66(s ancho, 1H), 8,06(s,1H), 7,69(s,1H), 7,58(s,1H), 3,86-3,75(m,1H), 3,52-3,41(m,1H)
16	0,88	1,58	(D6-DMSO, 400 MHz) 12,31(s,1H), 8,14-8,12(m,1H), 7,61-7,58(m,1H), 4,36-3,88(m,2H), 2,45(s,3H), 2,20(s,3H)
17		2,43	(D6-DMSO, 400 MHz) 12,33(s,1H), 7,83-7,82(m,1H), 7,49-7,47(m,1H), 4,06-3,93(m,2H), 2,43(s,3H), 2,13(s,3H)
18	1,55	2,15	(D6-DMSO, 400 MHz) 12,18(s,1H), 7,96(s,1H), 7,51(s,1H), 4,29-3,84(m,2H), 2,76(m,2H), 2,51(m,2H), 2,00(s,3H), 1,27(t, 3H), 1,15(t, 3H)
19	3,27	3,31	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,79-7,76(m,2H), 7,42(d,1H), 3,96-3,83(m,4H), 2,45(s,3H), 1,16(t, 3H)
20	4	4,03	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,80-7,76(m,2H), 7,42(d,1H), 3,92(q,2H), 3,67(d,2H), 2,45(s,3H), 2,07-2,00(m,1H), 0,89(d,6H)
21	2,22	2,24	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,04(d,1H), 7,80(s,1H), 7,53(d,1H), 4,32-4,23(m,1H), 4,03-3,83(m,3H), 2,44(s,3H), 1,67(t, 3H)
22	2,9	2,92	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,05(d,1H), 7,81(s,1H), 7,53(d,1H), 4,32-4,26(m,1H), 4,01-3,95(m,1H), 3,66(d,2H), 2,43(s,3H), 2,07-2,01(m,1H), 0,89(d,6H)
23	2,83	2,9	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,75(s,1H), 7,67(d,1H), 7,40-7,32(m,2H), 3,95(q,2H), 3,21(s,3H), 2,41(s,3H)
24	1,83	1,84	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,00(d,1H), 7,79(s,1H), 7,66(dd, 1H), 7,49(d,1H), 4,27-4,21(m,1H), 3,97-3,88(m,1H), 3,22(s,3H), 2,41(s,3H)
25	3,76	3,79	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,82-7,79(m,2H), 7,43(d,1H), 3,93(q,2H), 3,72(d,2H), 2,45(s,3H), 1,19-1,12(m,1H), 0,50-0,46(m,2H), 0,36-0,33(m,2H)
26	3,67	3,73	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,77(d,1H), 7,71(s,1H), 7,41(d,1H), 4,98-4,91(m,1H), 3,92(q,2H), 2,45(s,3H), 1,41(d,6H)
27	2,65	2,72	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,83(s,1H), 7,54(d,1H), 4,32-4,26(m,1H), 4,05-3,96(m,1H), 3,72(d,2H), 2,44(s,3H), 1,19-1,13(m,1H), 0,51-0,46(m,2H), 0,37-0,33(m,2H)
28	1,9	1,95	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,02(d,1H), 7,81(s,1H), 7,54(d,1H), 4,32-3,93(m,m, 2H), 3,21(s,3H), 2,43(s,3H)
29	1,9	1,95	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,02(d,1H), 7,81(s,1H), 7,54(d,1H), 4,32-3,93(m,m, 2H), 3,21(s,3H), 2,43(s,3H)
30	2,58	2,64	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,04(d,1H), 7,72(s,1H), 7,52(d,1H), 4,98-4,91(m,1H), 4,31-4,25(m,1H), 4,03-3,94(m,1H), 2,43(s,3H), 1,41(d,6H)
31	2,91	3	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,82-7,79(m,2H), 7,67(d,1H), 7,43(dd, 1H), 4,10(q,2H), 3,22(s,3H)
32	2,16	2,18	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,05(d,1H), 7,83-7,81(m,3H), 4,38-4,31(m,1H), 4,11-4,04(m,1H), 3,22(s,3H)
33	3,38	3,45	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,73(s,1H), 7,57(s,1H), 7,28(s,1H), 3,93-3,83(m,4H), 2,39(s,3H), 2,09(s,3H), 1,17(t, 3H)

ES 2 728 531 T3

(continuación)

Ej. N°	LogP[b]	LogP[a]	RMN de <sup>1</sup> H δ ppm
34	3,87	3,94	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,76(s,1H), 7,59(s,1H), 7,28(s,1H), 3,91(q,2H), 3,72(d,2H), 2,39(s,3H), 2,10(s,3H), 1,19-1,14(m,1H), 0,50-0,45(m,2H), 0,37-0,33(m,2H)
35	2,27	2,31	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,86(s,1H), 7,73(s,1H), 7,38(s,1H), 4,26-4,10(m,1H), 3,93-3,83(m,3H), 2,39(s,3H), 2,20(s,3H), 1,24-1,15(m,3H)
36	3,81	3,88	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,66(s,1H), 7,57(s,1H), 7,27(s,1H), 5,00-4,93(m,1H), 3,89(q,2H), 2,39(s,3H), 2,09(s,3H), 1,42(d,6H)
37	2,73	2,77	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,87(s,1H), 7,77(s,1H), 7,39(s,1H), 4,25-4,16(m,1H), 3,95-3,89(m,1H), 3,72(d,2H), 2,39(s,3H), 2,21(s,3H), 1,20-1,14(m,1H), 0,50-0,46(m,2H), 0,37-0,33(m,2H)
38	2,67	2,69	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,86(s,1H), 7,66(s,1H), 7,37(s,1H), 4,99-4,92(m,1H), 4,25-4,18(m,1H), 3,93-3,87(m,1H), 2,38(s,3H), 2,20(s,3H), 1,42(d,6H)
39	2,9	2,96	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,92(s,1H), 7,77(d,1H), 7,45(d,1H); 4,90(s,2H), 3,90(q,2H), 3H debajo del pico de DMSO
40	3,05	3,1	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,86(s,1H), 7,59(s,1H), 7,30(s,1H), 4,88(s,2H), 3,87(q,2H), 2,33(s,3H), 2,13(s,3H)
41	4,1	4,18	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,75(s,1H), 7,57(d,1H); 7,28(d,1H); 3,93(m,2H); 3,66(d,2H); 2,39(s,3H); 2,09(s,3H); 2,09(m,1H); 0,9(d,6H)
42	3,93	4,04	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,87(s,1H), 7,80(d,1H), 7,42(d,1H), 7,39-7,27(m,5H), 5,01(s,2H), 3,92(q,2H), 2,45(s,3H)
43	2,87	2,36	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,59(s,1H), 8,51(dd, 1H), 7,87(s,1H), 7,80-7,76(m,2H), 7,44-7,36(m,2H), 5,03(s,2H), 3,90(q,2H), 2,45(s,3H)
44	1,96	2,02	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,93(s,1H), 7,56(d,1H), 4,89(s,2H), 4,34-4,25(m,1H), 3,99-3,90(m,1H), 2,44(s,3H)
45	2,9	3,00	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,07(d,1H), 7,88(s,1H), 7,53(d,1H), 7,38-7,26(m,5H), 5,01(s,2H), 4,31-4,22(m,1H); 4,06-3,92(m,1H), 2,43(s,3H)
46	2,66	2,72	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,88(d,2H), 7,40(s,1H), 4,67(q,2H), 4,27-4,20(m,1H), 3,93-3,87(m,1H), 2,39(s,3H), 2,21(s,3H)
47	2,66	2,72	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,88(d,2H), 7,40(s,1H), 4,67(q,2H), 4,27-4,20(m,1H), 3,93-3,87(m,1H), 2,39(s,3H), 2,21(s,3H)
48	1,45	1,51	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,30(s,1H), 8,14(dd, 1H), 8,07(d,1H), 7,89(s,1H), 7,53(d,1H), 7,41-7,33(m,2H), 4,97(s,2H), 4,32-4,23(m,1H), 4,04-3,89(m,1H), 2,43(s,3H)
49	2,00	1,47	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,61(d,1H), 8,49(dd, 1H), 8,07(d,1H), 7,88(s,1H); 7,80-7,77(m,1H), 7,53(d,1H), 7,37(dd, 1H), 5,03(s,2H), 4,32-4,22(m,1H), 4,01-3,95(m,1H), 2,43(s,3H)
50	2,57	2,62	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,94(s,1H), 7,55(d,1H), 4,68(q,2H), 4,33-4,24(m,2H), 4,01-3,95(m,1H), 2,44(s,3H)
51	2,57	2,62	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,94(s,1H), 7,55(d,1H), 4,68(q,2H), 4,33-4,24(m,2H), 4,01-3,95(m,1H), 2,44(s,3H)
52	3,00	3,06	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,89(s,1H), 7,82(s,1H), 7,38-7,26(m,6H), 5,02(s,2H), 4,25-4,16(m,1H), 3,93-3,87(m,1H), 2,38(s,3H), 2,19(s,3H)
53	2,59	2,53	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,77(d,1H), 7,74(d,1H), 7,41(d,1H), 5,88(d,1H), 3,98(q,2H), 3,21(s,3H), 2,43(s,3H)
54	1,66	1,61	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,99(d,1H), 7,78(d,1H), 7,54(d,1H), 5,92(d,1H), 4,30-4,16(m,1H), 4,12-3,98(m,1H), 3,21(s,3H), 2,45(s,3H)
55	2,13	2,06	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,58(s,1H), 7,76(d,1H), 7,68(d,1H), 7,39(d,1H), 5,74-5,71(m,1H), 3,99(q,2H), 2,41(s,3H)
56	1,3	1,24	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,62(s,1H), 7,98(d,1H), 7,74(d,1H), 7,52(d,1H), 5,79-5,76(m,1H), 4,29-4,16(m,1H), 4,13-4,01(m,1H), 2,44(s,3H)
57	1,5	1,49	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,87(d,1H), 7,80(d,1H), 7,61-7,58(m,1H), 7,49(d,1H), 5,88(d,1H), 4,30-4,12(m,1H), 4,09-3,95(m,1H), 3,21(s,3H), 2,42(s,3H)
58	2,48	2,39	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,71(d,1H), 7,61(d,1H), 7,37(d,1H), 7,27-7,24(m,1H), 5,83(d,1H), 4,04(q,2H), 3,20(s,3H), 2,38(s,3H)

ES 2 728 531 T3

(continuación)

Ej. N°	LogP[b]	LogP[a]	RMN de <sup>1</sup> H δ ppm
59	1,94	1,88	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,00(d,1H), 7,77(d,1H), 7,53(d,1H), 5,90(d,1H), 4,30-4,12(m,1H), 4,12-3,99(m,1H), 3,87(q,2H), 2,45(s,3H), 1,13(t, 3H)
60	2,34	2,31	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,04(d,1H), 7,88(d,1H), 7,55(d,1H), 6,02(d,1H), 4,68(q,2H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 2,45(s,3H)
61	1,73	1,72	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,06(d,1H), 7,88(d,1H), 7,56(d,1H), 6,03(d,1H), 4,87(s,2H), 4,32-4,18(m,1H), 4,10-3,95(m,1H), 2,45(s,3H)
62	2,37	2,29	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,01(d,1H), 7,79(d,1H), 7,53(d,1H), 5,93(d,1H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 3,73(d,2H), 2,45(s,3H), 1,21-1,10(m,1H), 0,49-0,40(m,2H), 0,35-0,30(m,2H)
63	2,31	2,22	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,99(d,1H), 7,73(d,1H), 7,52(d,1H), 5,85(d,1H), 5,10-5,00(m,1H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 2,45(s,3H), 1,39(d,6H)
64	2,77	2,68	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,03(d,1H), 7,83(d,1H), 7,53(d,1H), 7,38-7,35(m,2H), 7,18-7,13(m,2H), 5,97(d,1H), 5,00(s,2H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-3,99(m,1H), 2,44(s,3H)
65	2,08	2,01	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,02(d,1H), 7,81(d,1H), 7,53(d,1H), 5,94(d,1H), 5,90-5,80(m,1H), 5,18-5,08(m,2H), 4,44(d,2H), 4,29-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 2,45(s,3H)
66	2,25	2,17	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,00(d,1H), 7,78(d,1H), 7,53(d,1H), 5,91(d,1H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 3,79(t, 2H), 2,45(s,3H), 1,62-1,50(m,2H), 0,87(t, 3H)
67	1,92	1,86	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,03(d,1H), 7,84(d,1H), 7,55(d,1H), 5,97(d,1H), 4,57(d,2H), 4,30-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 3,16(t, 1H), 2,45(s,3H)
68	1,74	1,67	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,03(d,1H), 7,82(d,1H), 7,54(d,1H), 5,94(d,1H), 5,22(s,2H), 4,31-4,19(m,1H), 4,15-3,99(m,1H), 3,31(s,3H), 2,45(s,3H)
69	2,55	2,48	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,01(d,1H), 7,79(d,1H), 7,52(d,1H), 5,91(d,1H), 4,29-4,15(m,1H), 4,15-4,00(m,1H), 3,68(d,2H), 2,45(s,3H), 2,10-1,98(m,1H), 0,86(d,6H)
70	2,11	2,06	(D6-DMSO, 400 MHz) 8,03(d,1H), 7,85(d,1H), 7,55(d,1H), 6,40-6,07(m,1H), 5,87(d,1H), 4,30-4,15(m,3H), 4,11-3,98(m,1H), 2,45(s,3H)
71	2,93	2,86	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,78(d,1H), 7,72(d,1H), 7,41(d,1H), 5,86(d,1H), 3,99(q,2H), 3,86(q,2H), 2,42(s,3H), 1,12(t, 3H)
72	3,29	3,16	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,84(d,1H), 7,80(d,1H), 7,43(d,1H), 5,98(d,1H), 4,68(q,2H), 4,00(q,2H), 2,43(s,3H)
73	2,65	2,62	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,85(d,1H), 7,82(d,1H), 7,45(d,1H), 6,01(d,1H), 4,88(s,2H), 3,98(q,2H), 2,44(s,3H)
74	3,38	3,24	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,80(d,1H), 7,72(d,1H), 7,41(d,1H), 5,88(d,1H), 4,01(q,2H), 3,73(d,2H), 2,42(s,3H), 1,19-1,10(m,1H), 0,49-0,40(m,2H), 0,36-0,28(m,2H)
75	3,35	3,21	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,77(d,1H), 7,68(d,1H), 7,40(d,1H), 5,81(d,1H), 5,11-5,01(m,1H), 4,00(q,2H), 2,42(s,3H), 1,38(d,6H)
76	3,74	3,56	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,81(d,1H), 7,78(d,1H), 7,43-7,34(m,3H), 7,19-7,13(m,2H), 5,93(d,1H), 5,00(s,2H), 3,99(q,2H), 2,42(s,3H)
77	3,06	3,08	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,79(d,1H), 7,76(d,1H), 7,41(d,1H), 5,89(d,1H), 5,88-5,78(m,1H), 5,15-5,08(m,2H), 4,43(d,2H), 4,00(q,2H), 2,42(s,3H)
78	3,27	3,13	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,78(d,1H), 7,72(d,1H), 7,41(d,1H), 5,87(d,1H), 3,99(q,2H), 3,81-3,76(m,2H), 2,42(s,3H), 1,61-1,50(m,2H), 0,87(t, 3H)
79	2,81	2,78	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,82-7,78(m,2H), 7,43(d,1H), 5,93(d,1H), 4,57(d,2H), 4,00(q,2H), 3,17(t, 1H), 2,43(s,3H)
80	2,66	2,62	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,80(d,1H), 7,77(d,1H), 7,42(d,1H), 5,89(d,1H), 5,22(s,2H), 4,00(q,2H), 3,31(s,3H), 2,43(s,3H)
81	3,62	3,56	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,78(d,1H), 7,73(d,1H), 7,40(d,1H), 5,87(d,1H), 4,00(q,2H), 3,68(d,2H), 2,42(s,3H), 2,07-1,97(m,1H), 0,86(d,6H)
82	3,06	2,99	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,83-7,78(m,2H), 7,43(d,1H), 6,38-6,07(m,1H), 5,95(d,1H), 4,32-4,23(m,2H), 3,99(q,2H), 2,43(s,3H)



(continuación)

Ej. N°	LogP[b]	LogP[a]	RMN de <sup>1</sup> H δ ppm
83	2,81	2,74	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,70(d,1H), 7,61(d,1H), 7,37(d,1H), 7,29-7,25(m,1H), 5,81(d,1H), 4,05(q,2H), 3,87(q,2H), 1,18(t, 3H), 1,13(t, 3H)
84	3,15	3,16	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,81(d,1H), 7,63(d,1H), 7,39(d,1H), 7,30-7,26(m,1H), 5,92(d,1H), 4,67(q,2H), 4,05(q,2H), 2,39(s,3H)
85	2,62	2,55	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,82(d,1H), 7,65(d,1H), 7,40(d,1H), 7,31-7,28(m,1H), 5,94(d,1H), 4,86(s,2H), 4,04(q,2H), 2,39(s,3H)
86	3,31	3,21	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,72(d,1H), 7,62(d,1H), 7,37(d,1H), 7,30-7,26(m,1H), 5,83(d,1H), 4,05(q,2H), 3,72(d,2H), 2,38(s,3H), 1,19-1,12(m,1H), 0,50-0,42(m,2H), 0,40-0,32(m,2H)
87	3,25	3,18	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,66(d,1H), 7,60(d,1H), 7,36(d,1H), 7,27-7,23(m,1H), 5,75(d,1H), 5,11-5,04(m,1H), 4,05(q,2H), 2,38(s,3H), 1,39(d,6H)
88	2,05	1,99	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,45(s,1H), 7,67(d,1H), 7,59(d,1H), 7,36(d,1H), 7,26-7,23(m,1H), 5,70-5,66(m,1H), 4,05(q,2H), 2,37(s,3H)
89	2,25	2,18	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,46(s,1H), 7,54(d,1H), 7,52(s,1H), 7,27(s,1H), 5,70-5,66(m,1H), 3,98(q,2H), 2,36(s,3H), 2,07(s,3H)
90	2,21	2,18	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,90(d,1H), 7,88(s,1H), 7,62-7,59(m,1H), 7,51(d,1H), 5,97(d,1H), 4,67(q,2H), 4,26-4,14(m,1H), 4,09-3,97(m,1H), 2,43(s,3H)
91	1,19	1,20	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,50(s,1H), 7,85(d,1H), 7,77(d,1H), 7,62-7,57(m,1H), 7,48(d,1H), 5,74(d,1H), 4,23-3,98(m,2H), 2,42(s,3H)
92	2,72	2,66	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,59(d,1H), 7,53(s,1H), 7,28(s,1H), 5,83(d,1H), 3,96(q,2H), 3,21(s,3H), 2,37(s,3H), 2,07(s,3H)
93	1,7	1,68	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,77(d,1H), 7,64(t, 1H), 7,40,(d,1H), 5,90-5,84(m,1H), 4,28-3,89(m,2H), 3,21(d,3H), 2,39(s,3H), 2,17(s,3H)
94	3,49	3,39	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,70(d,1H), 7,56(s,1H), 7,29(s,1H), 5,93(d,1H), 4,76-4,60(m,2H), 3,97(q,2H), 2,37(s,3H), 2,06(s,3H)
95	2,44	2,40	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,81(d,1H), 7,75(t, 1H), 7,42(d,1H), 6,00-5,93(m,1H), 4,74-4,61(m,2H), 4,29-3,90(m,2H), 2,40(s,3H), 2,17(s,3H)
96	3,07	2,98	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,58(d,1H), 7,54(s,1H), 7,28(s,1H), 5,81(d,1H), 4,02-3,91(m,2H), 3,90-3,81(m,2H), 2,37(s,3H), 2,06(s,3H), 1,13(t, 3H)
97	1,99	1,96	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,77(d,1H), 7,65-7,61(m,1H), 7,40(d,1H), 5,89-5,82(m,1H), 4,29-3,82(m,4H), 2,40(s,3H), 2,16(s,3H), 1,18-1,10(m,3H)
98	1,77	1,77	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,87(d,1H), 7,79(d,1H), 7,62-7,58(m,1H), 7,49(d,1H), 5,86(d,1H), 4,26-4,12(m,1H), 4,10-3,97(m,1H), 3,88(q,2H), 2,42(s,3H), 1,34(t, 3H)
99	1,38	1,35	(D6-DMSO, 400 MHz) 11,52(s,1H), 7,75(d,1H), 7,62-7,57(m,1H), 7,39(d,1H), 5,76-5,69(m,1H), 4,28-3,93(m,2H), 2,39(s,3H), 2,17(s,3H)
100	1,62	1,63	(D6-DMSO, 400 MHz) 7,93(d,1H), 7,89(d,1H), 7,64-7,60(m,1H), 7,51(d,1H), 5,98(d,1H), 4,86(s,2H), 4,27-4,15(m,1H), 4,07-3,95(m,1H), 2,43(s,3H)

La determinación de los valores de rotación se realizó en un dispositivo Perkin Elmer 341, Número de serie 9123, con una longitud de onda de 589 nm y una temperatura de 20 °C, según la siguiente fórmula:

$$(\text{valor de giro específico } \alpha)_D^{20} = \frac{\text{ángulo de giro } \alpha \cdot \text{volumen de solución (ml)}}{\text{long. de cubeta (dm)} \cdot \text{valor de pesaje (g)}}$$

Los valores de rotación específicos indicados a continuación deben entenderse como promedio de 5 mediciones diferentes:

5

28	-34,7 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)
29	33,7 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)
46	-31,9 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)
47	31,9 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)
50	-28,8 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)
51	28,2 en CHCl <sub>3</sub> (c=0,009)

**Ejemplos de aplicación**

**Ensayo de contacto in vitro con Ctenocephalides felis – pulgas de gato adultas**

5 Para el recubrimiento de los tubos de ensayo, primero se disuelven 9 mg de principio activo en 1 ml de acetona p.a. y a continuación se diluye con acetona p.a. a la concentración deseada. Se distribuyen 250 µl de la solución mediante rotación e inversión en un agitador rotativo (2 h de rotación en vaivén a 30 rpm) de manera homogénea en las paredes internas y el fondo de un tubito de vidrio de 25 ml. Con 900 ppm de solución de principio activo y 44,7 cm<sup>2</sup> de superficie interna, se logra con una distribución homogénea una dosis superficial de 5 µg/cm<sup>2</sup>.

10 Después de evaporar el disolvente, se colocan en los tubos 5-10 pulgas de gato adultas (*Ctenocephalides felis*), se cubre la abertura con una tapa de plástico perforada y se incuba en posición horizontal a temperatura ambiente y humedad ambiental. Al cabo de 48 h se determina la efectividad. Para ello se colocan los tubos en posición vertical y se golpetea contra el vidrio para que las pulgas se acumulen en el fondo. Las pulgas que permanecen inmóviles en el fondo o las que se mueven de manera descoordinada, se consideran muertas o afectadas.

15 Una sustancia es efectiva contra *Ctenocephalides felis*, cuando en este ensayo con una cantidad de aplicación de 5 µg/cm<sup>2</sup> se logra un al menos un 80 % de efectividad. Un efecto de 100% significa que todas las pulgas estaban afectadas o muertas, 0 % significa que ninguna pulga estaba afectada.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación presentan un efecto de 100 % en una cantidad de aplicación de 5 µg/cm<sup>2</sup> (= 500g/ha): 2

**Ensayo con inyección de Boophilus microplus**

Disolvente: dimetilsulfóxido

20 Para la elaboración de un preparado conveniente del principio activo se mezclan 10 mg de principio activo con 0,5 ml de disolvente y se diluye el concentrado con disolvente hasta la concentración deseada.

1 µl de la solución del principio activo se inyecta en el abdomen de 5 garrapatas adultas, hembra, después de haber chupado sangre (*Boophilus microplus*). Los animales se trasladan a placas y se los conserva en un ambiente climatizado.

25 El control del efecto se efectúa en huevos fértiles puestos al cabo de 7 días. Los huevos cuya fertilidad no es visible externamente, se mantienen hasta que nacen las larvas al cabo de aproximadamente 42 días en la incubadora. Un efecto de 100% significa que ninguna garrapata puso huevos fértiles, 0 % significa que todos los huevos son fértiles.

En este ensayo, por ejemplo los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación presentan un efecto de 100 % en una cantidad de 20µg / animal: 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 54, 29

30 **Ensayo con Meloidogyne incognita**

Disolvente: 125,0 partes en peso de acetona

Para preparar una preparación de principio activo adecuado se mezclan 1 parte en peso de principio activo con la cantidad indicada de disolvente y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

35 Se llenan recipientes con arena, la solución de principio activo, una suspensión con larvas y huevos del nematodo sureño de agallas de raíz (*Meloidogyne incognita*) y semillas de lechuga. Las semillas de lechuga germinan y se desarrollan los plantines. En las raíces se forman las agallas.

Al cabo de 14 días se determina el efecto nematicida por medio del % de la formación de agallas. A este respecto un 100 % significa que no se encontraron agallas; 0 % significa que la cantidad de agallas en las plantas tratadas equivale al control sin tratar.

40 En este ensayo, p. ej., los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran un efecto de 100 % con una cantidad de aplicación de 20 ppm: 9, 10, 21, 25, 27, 30, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 84, 90, 95, 98, 100

En este ensayo, p. ej., los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran un efecto de 90 % con una cantidad de aplicación de 20 ppm: 2, 3, 8, 11, 12, 14, 15, 19, 20, 22, 39, 56, 57, 85, 86, 87, 92, 97

45 **Ensayo de rociado con Myzus persicae**

Disolvente: 78 partes en peso de acetona  
1,5 partes en peso de dimetilformamida  
Emulsionante: alquilarilpoliglicoléter

Para la elaboración de un preparado conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua con emulsionante hasta la concentración deseada. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluye con agua que contiene emulsionante.

- 5 Se rocían discos de hojas de col de China (*Brassica pekinensis*) afectadas por áfidos verdes del durazno (*Myzus persicae*) en todos sus estadios con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Al cabo de 6 días se determina el efecto en %. Aquí 100% significa que fueron exterminados todos los áfidos; 0% significa que ningún áfido fue exterminado.

- 10 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 90% a una cantidad aplicada de 500 g/ha: 32, 43, 44, 48, 49

**Ensayo de rociado con *Phaedon cochleariae***

Disolvente:	78,0	partes en peso de acetona
	1,5	partes en peso de dimetilformamida
Emulsionante:		alquilarilpoliglicoléter

- 15 Para la elaboración de un preparado conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua con emulsionante hasta la concentración deseada. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluye con agua que contiene emulsionante.

- 20 Se rocían discos de hojas de col de China (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y después del secado se les colocan larvas de crisomelas del rábano picante (*Phaedon cochleariae*).

Al cabo de 7 días se determina el efecto en %. Aquí 100% significa que fueron exterminadas todas las larvas del escarabajo; 0% significa que ninguna larva de escarabajo fue exterminada.

- 25 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 100% a una cantidad aplicada de 500 g/ha: 25, 27, 60, 79

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 83 % a una cantidad aplicada de 500 g/ha: 10

**Ensayo de rociado con *Tetranychus urticae* – resistente a OP**

- |    |               |      |                                    |
|----|---------------|------|------------------------------------|
| 30 | Disolvente:   | 78,0 | partes en peso de acetona          |
|    |               | 1,5  | partes en peso de dimetilformamida |
|    | Emulsionante: |      | alquilarilpoliglicoléter           |

- 35 Para la elaboración de un preparado conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua con emulsionante hasta la concentración deseada. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluye con agua que contiene emulsionante.

Se rocían discos de hojas de alubias (*Phaseolus vulgaris*), afectadas por ácaros comunes (*Tetranychus urticae*) en todos sus estadios con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Al cabo de 6 días se determina el efecto en %. Aquí 100% significa que fueron exterminados todos los ácaros; 0% significa que ningún ácaro fue exterminado.

- 40 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 100% a una cantidad aplicada de 500 g/ha: 3, 4, 5, 9, 11, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 54, 55, 56, 84, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99

- 45 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 90% a una cantidad aplicada de 500 g/ha: 2, 6, 7, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 41, 43, 53, 58, 59, 61, 62, 63, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 81, 88, 92, 100

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 100% a una cantidad aplicada de 100 g/ha: 31

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 90 % a una cantidad aplicada de 100 g/ha: 52, 64, 65, 75

- 50 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 90 %

a una cantidad aplicada de 20 g/ha: 67

**Ensayo con *Meloidogyne incognita***

Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida  
Emulsionante: 2,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

- 5 Para preparar una preparación de principio activo adecuado se mezclan 1 parte en peso de principio activo con la cantidad indicada de disolvente y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada, debiendo tenerse en cuenta el volumen final de solución de desinfección. Debe tenerse en cuenta que en el suelo no se exceda una concentración de 20 ppm de emulsionante. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluyó con agua.
- 10 Los recipientes llenados con tierra (arena arcillosa) se riegan con la solución de principio activo. Se adiciona una suspensión con larvas y huevos del nematodo sureño de agallas de raíz (*Meloidogyne incognita*), se dispersan semillas de lechuga en la superficie de la tierra y se recubre con arena de cuarzo. Las semillas de lechuga germinan y se desarrollan los plantines. En las raíces se forman las agallas.
- 15 Al cabo de 21 días se determina el efecto nematocida por medio del % de la formación de agallas. A este respecto un 100 % significa que no se encontraron agallas; 0 % significa que la cantidad de agallas en las plantas tratadas equivale al control sin tratar.
- En este ensayo, p. ej., los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran un efecto de 100 % con una cantidad de aplicación de 8 ppm: 29
- 20 En este ensayo, p. ej., los siguientes compuestos de los ejemplos de preparación muestran un efecto de 99 % con una cantidad de aplicación de 8 ppm: 50

**Ensayo de rociado con *Myzus persicae***

Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida  
Emulsionante: alquilarilpoliglicoléter

- 25 Para la elaboración de un preparado conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua con emulsionante hasta la concentración deseada. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluye con agua que contiene emulsionante. En caso de requerirse la adición de sales de amonio y/o adyuvantes de penetración estos se adicionan en cada caso en una concentración de 1000 ppm a la solución del preparado.
- 30 Las plantas de pimiento (*Capsicum annum*) muy afectadas por áfidos verdes del durazno (*Myzus persicae*), se tratan mediante rociado con un preparado de principio activo de la concentración deseada.
- Al cabo de 6 días se determina el efecto en %. Aquí 100% significa que fueron exterminados todos los áfidos; 0% significa que ningún áfido fue exterminado.
- En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 97 % a una cantidad aplicada de 20 ppm: 31

35 **Ensayo de rociado con *Tetranychus urticae* – resistente a OP**

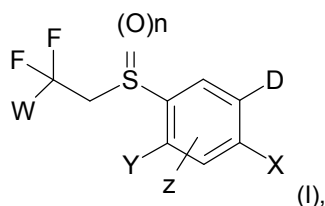
Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida  
Emulsionante: alquilarilpoliglicoléter

- 40 Para la elaboración de un preparado conveniente de principio activo se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades indicadas de disolvente y de emulsionante y se diluye el concentrado con agua con emulsionante hasta la concentración deseada. Para la preparación de otras concentraciones de ensayo se diluye con agua que contiene emulsionante. En caso de requerirse la adición de sales de amonio y/o adyuvantes de penetración estos se adicionan en cada caso en una concentración de 1000 ppm a la solución del preparado.
- Se tratan mediante rociado plantas de alubias (*Phaseolus vulgaris*), muy afectadas por ácaros comunes (*Tetranychus urticae*) en todos sus estadios, con un preparado de principio activo de la concentración deseada.
- 45 Al cabo de 7 días se determina el efecto en %. Aquí 100% significa que fueron exterminados todos los ácaros; 0% significa que ningún ácaro fue exterminado.
- En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 100% a una cantidad aplicada de 20 ppm: 29, 47, 50, 60, 80, 82
- 50 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 95% a una cantidad aplicada de 20 ppm: 44

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de la preparación presentan un efecto de 90% a una cantidad aplicada de 20 ppm: 45

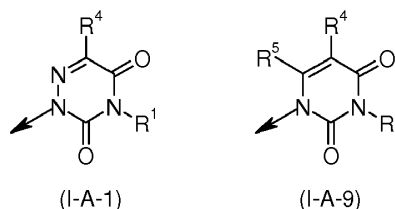
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9))



en la que el nitrógeno está unido con el hexa-anillo de acuerdo con la fórmula (I) y la flecha indica la unión con este hexa-anillo,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

10 o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno dado el caso mono- a trisustituídos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) también estar presente como un óxido de N;

15 o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), azetidilo, azolidinilo, azinanilo, oxetanilo, oxolanilo, oxanilo, tietanilo, tiolanilo, tianilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridizanilo, piracinilo, triacinilo, tiazolilo, tiazadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno mono- a trisustituídos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilo también estar presente como un óxido de N;

20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí

25 representan hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o carboxilo;

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

donde R<sup>11</sup> en particular representa hidrógeno, metilo, etilo, *terc-butilo*, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o ciclopropilo;

30 W representa hidrógeno o flúor;

n representa el número 0 o 1;

X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano, amino, hidroxilo o nitro;

Z representa hidrógeno.

35 2. Compuesto de acuerdo con una de la reivindicación 1, en el que

D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1) o (I-A-9);

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-butilo, sec-butilo, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CCH, ciclopropilmetilo, trifluoroetilo, (2,2)-difluoroetilo, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, 2-fluorofenilmetilo, 3-fluorofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 2-piridilmetilo, óxido de N-2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, óxido de N-3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo u óxido de N-4-piridilmetilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí

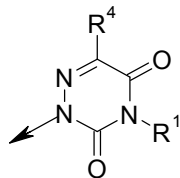
representan hidrógeno, metilo, etilo, *terc-butilo*, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano o carboxilo;

45 W representa hidrógeno o flúor;

n representa el número 0 o 1;

X representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o etilo;  
 Y representa cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, flúor o metoxi;  
 Z representa hidrógeno.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-1)



(I-A-1)

5

en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno dado el caso mono- a trisustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) también estar presente como un óxido de N;

o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), azetidino, azolidinilo, azinanilo, oxetanilo, oxolanilo, oxanilo, tietanilo, tiolanilo, tianilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridizanilo, piracinilo, triacinilo, tiazolilo, tiazadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno mono- a trisustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilo también estar presente como un óxido de N;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o carboxilo;

W representa hidrógeno o flúor;

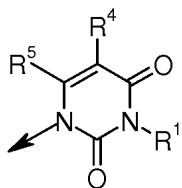
n representa el número 0 o 1;

X e Y independientemente entre sí

representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano, amino, hidroxilo o nitro;

Z representa hidrógeno.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que D representa una subestructura de la fórmula (I-A-9).



(I-A-9)

en la que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno;

o representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno dado el caso mono- a trisustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) también estar presente como un óxido de N;

o representa cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), azetidino, azolidinilo, azinanilo, oxetanilo, oxolanilo, oxanilo, tietanilo, tiolanilo, tianilo, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridizanilo, piracinilo, triacinilo, tiazolilo, tiazadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, pudiendo los restos antes mencionados estar cada uno mono- a

- trisustituidos con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfinilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciclopropilo sustituido dado el caso con metilo, flúor, cloro, ciano y pudiendo el átomo de N presente en piridilo también estar presente como un óxido de N;
- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cianoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), ciano o carboxilo;
- W representa hidrógeno o flúor;
- n representa el número 0 o 1;
- 10 X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, ciano, amino, hidroxilo o nitro;
- Z representa hidrógeno.
5. Formulación, en particular una formulación agroquímica, que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además al menos un diluyente y/o al menos un agente tensioactivo.
7. Formulación de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, **caracterizada porque** el compuesto de la fórmula (I) está presente en mezcla con al menos otro principio activo.
- 20 8. Procedimiento para combatir parásitos, en particular parásitos animales, **caracterizado porque** se permite actuar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7 sobre los parásitos y/o sobre su hábitat.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** el parásito es un parásito animal y comprende un insecto, un ácaro o un nematodo o porque el parásito es un insecto, un ácaro o un nematodo.
- 25 10. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7 para combatir parásitos animales.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el parásito animal comprende un insecto, un ácaro o un nematodo o porque el parásito animal es un insecto, un ácaro o un nematodo.
12. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 en el área fitosanitaria.
- 30 13. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 en el área de la sanidad animal.
14. Procedimiento para la protección de semillas o de una planta en germinación ante parásitos, en particular parásitos animales que comprende un paso de procedimiento en el que las semillas se ponen contacto con un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 o con una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 a 7.
- 35 15. Semillas obtenidas mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14.