

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 947**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2016** **PCT/EP2016/058534**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016** **WO16169886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2016** **E 16716629 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3286187**

54 Título: **Derivados policíclicos con actividad plaguicida con anillos heterocíclicos de cinco miembros sustituidos con azufre**

30 Prioridad:

24.04.2015 WO PCT/CN2015/077330

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

26.05.2020

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

EDMUNDS, ANDREW;
HALL, ROGER GRAHAM;
MUEHLEBACH, MICHEL;
EMERY, DANIEL;
JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL;
LU, LONG;
WU, YAMING y
CHEN, RUIFANG

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 762 947 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).

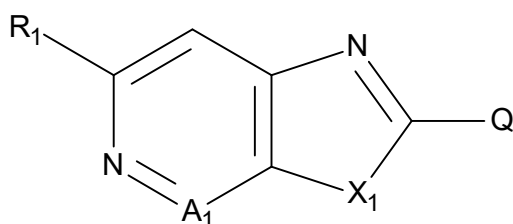
DESCRIPCIÓN

Derivados policíclicos con actividad plaguicida con anillos heterocíclicos de cinco miembros sustituidos con azufre

La presente invención se refiere a derivados policíclicos que contienen sustituyentes de azufre con actividad plaguicida, en particular, con actividad insecticida, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a su uso para controlar plagas animales, incluyendo artrópodos y en particular, insectos o representantes del orden *Acarina*.

Se conocen compuestos heterocíclicos con acción plaguicida y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2012/086848, WO 2013/018928, WO 2013/180193, WO 2014/142292 y WO 2015/000715. Recientemente se han descubierto nuevos derivados de anillo policíclico con actividad plaguicida con heterociclos de anillo sustituido de cinco miembros que contienen azufre.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



(I),

en donde

A1 es metina, nitrógeno o el N-óxido;

R1 es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y ciano; o

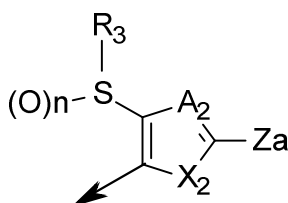
R1 es haloalquil C1-C4 sulfanilo, haloalquil C1-C4 sulfinilo, haloalquil C1-C4 sulfonilo, O(haloalquilo C1-C4) o -C(O)haloalquilo C1-C4; o

R1 es cicloalquilo C3-C6 que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C1-C4;

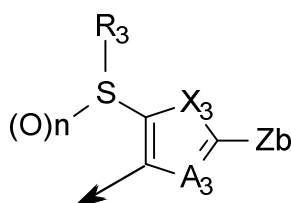
X1 es nitrógeno sustituido con R2, en donde R2 es hidrógeno, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, alcoxi C1-C4-alquilo C1-C4 o cicloalquilo C3-C6; o

X1 es oxígeno o azufre;

Q es un grupo Qa o Qb;



Qa



Qb

en donde la flecha representa el punto de unión a la fórmula I y en donde Za y Zb, independientemente entre sí, son fenilo que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, haloalcoxi C1-C4, alcoxi C1-C4, haloalquil C1-C4sulfanilo, haloalquil C1-C4sulfinilo, haloalquil C1-C4sulfonilo y -C(O)haloalquilo C1-C4;

A2 es CR4 o nitrógeno;

A3 es CR5 o nitrógeno;

R3 es alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, cicloalquil C3-C6-alquilo C1-C4; o

R3 es cicloalquil C3-C6-alquilo C1-C4 mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C1-C4; o

R3 es alqueno C2-C6, haloalqueno C2-C6 o alquino C2-C6;

R4 es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C4;

R5 es hidrógeno, halógeno o alquilo C1-C4;

X2 es oxígeno o azufre;

X3 es oxígeno o azufre;

n es 0, 1 o 2;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, un ácido de fósforo o un ácido halhídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcano C₁-C₄ carboxílicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico o tal como ácido benzoico o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano o aril C₁-C₄ sulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metano o p-tolueno sulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio o sales con amoniaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono, di o trialkilamina inferior, por ejemplo, etil, dietil, trietil o dimetilpropilamina o una mono, di o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono, di o trietanolamina.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros ramificados. Los radicales alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alcóxi, alqueno y alquino son derivados de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alqueno y alquino pueden estar mono o poliinsaturados. Dialquil C₁amino es dimetilamino.

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

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

Alcóxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi y también los radicales isoméricos pentiloxi y hexiloxi.

Alcoxialquilo es, por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, *n*-propoximetilo, *n*-propoxietilo, isopropoximetilo o isopropoxietilo.

Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo (que es alcóxi C₁carbonilo), etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo o hexoxycarbonilo.

Alquilsulfanilo es, por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, pentilsulfanilo y hexilsulfanilo.

Alquilsulfinilo es, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, un butilsulfinilo, pentilsulfinilo y hexilsulfinilo.

Alquilsulfonilo es, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

Haloalquilsulfanilo es, por ejemplo, trifluorometilsulfanilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfanilo y pentafluoroetilsulfanilo.

Haloalquilsulfinilo es, por ejemplo, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo o pentafluoroetilsulfinilo.

Haloalquilsulfonilo es, por ejemplo, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y pentafluoroetilsulfonilo.

Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En el contexto de la presente invención, los ejemplos de un sistema de anillo parcialmente saturado o totalmente saturado de cinco a seis miembros que están unidos a través de un átomo de nitrógeno al anillo heterocíclico de 5 miembros son, por ejemplo, pirazol, pirrol, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, piperidina, morfolina, imidazol, triazol y piridin-2-ona.

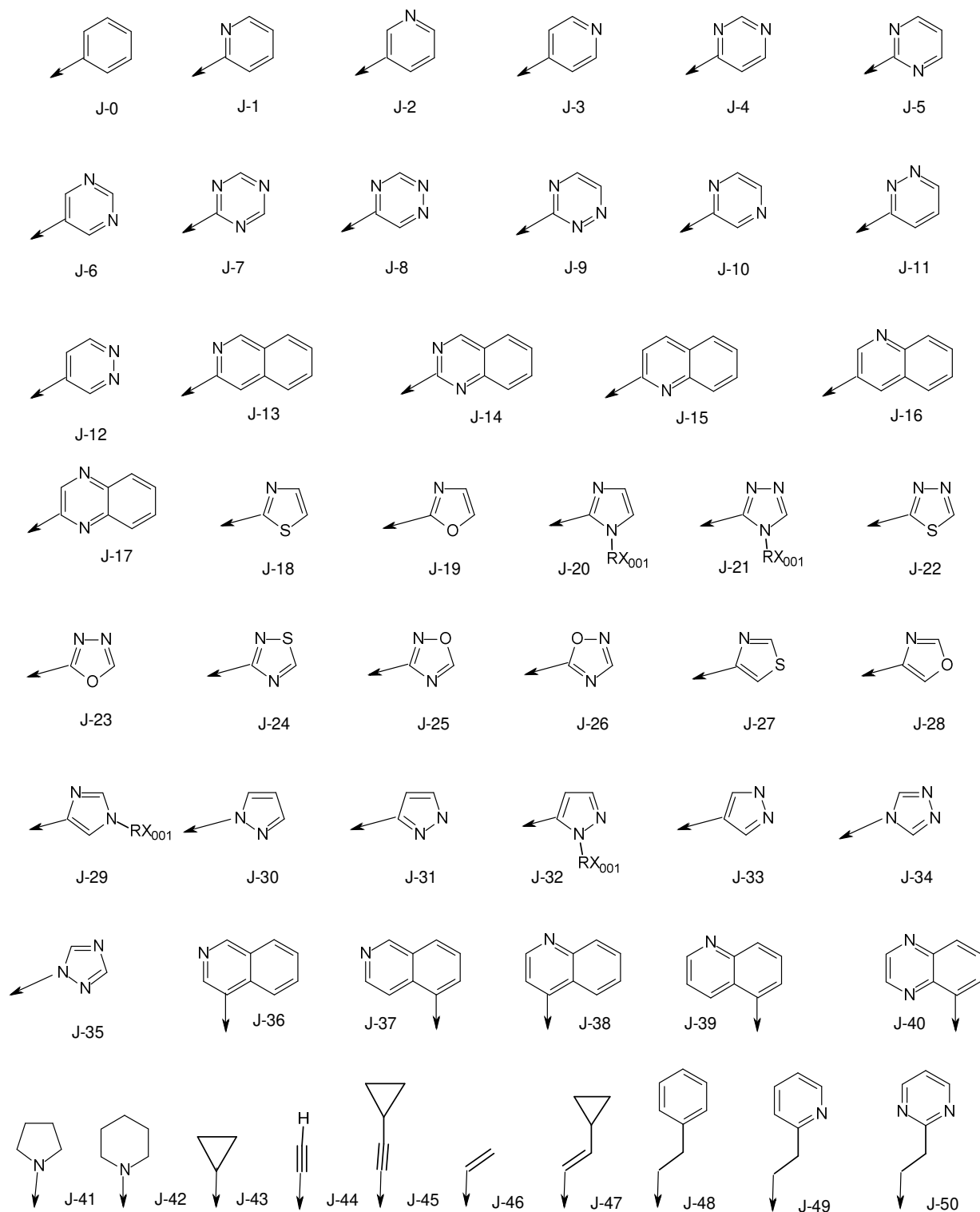
En el contexto de la presente invención "de mono a polisustituido" en la definición de los sustituyentes, significa típicamente, dependiendo de la estructura química de los sustituyentes, de monosustituido a siete veces sustituido, preferiblemente de monosustituido a cinco veces sustituido, más preferiblemente mono, doblemente o triplemente sustituido.

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

De acuerdo con la presente invención, un sistema de heteroanillo monocíclico o bicíclico condensado de cinco a diez miembros que puede ser aromático, parcialmente saturado o totalmente saturado y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, a condición de que cada sistema de anillo no pueda contener más de 2 átomos de oxígeno y más de 2 átomos de azufre o un sistema de anillo monocíclico o bicíclico condensado de tres a diez miembros parcialmente saturado o totalmente saturado, dependiendo del número de miembros del anillo, se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en los siguientes grupos heterocíclicos:

5 pirrolilo; pirazolilo; isoxazolilo; furanilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isotiazolilo; triazolilo; oxadiazolilo;
 tiadiazolilo; tetrazolilo; furilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; piridazinilo; triazinilo, piranilo; quinazolinilo; isoquinolinilo;
 indolizínilo; isobenzofuranilnaftiridinilo; quinoxalinilo; cinnolinilo; ftalazinilo; benzotiazolilo; benzoxazolilo;
 10 benzotriazolilo; indazolilo; indolilo; (1H-pirrol-1-ilo)-; (1H-pirrol-2-ilo)-; (1H-pirrol-3-ilo)-; (1H-pirazol-1-ilo)-; (1H-pirazol-
 3-ilo)-; (3H-pirazol-3-ilo)-; (1H-pirazol-4-ilo)-; (3-isoxazolilo)-; (5-isoxazolilo)-; (2-furanilo)-; (3-furanilo)-; (2-tienilo)-; (3-
 tienilo)-; (1H-imidazol-2-ilo)-; (1H-imidazol-4-ilo)-; (1H-imidazol-5-ilo)-; (2-oxazol-2-ilo)-; (oxazol-4-ilo)-; (oxazol-5-ilo)-;
 (tiazol-2-ilo)-; (tiazol-4-ilo)-; (tiazol-5-ilo)-; (isotiazol-3-ilo)-; (isotiazol-5-ilo)-; (1H-1,2,3-triazol-1-ilo)-; (1H-1,2,4-triazol-3-
 10 ilo)-; (4H-1,2,4-triazol-4-ilo)-; (1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-; (1,2,3-oxadiazol-2-ilo)-; (1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-; (1,2,4-oxadiazol-
 4-ilo)-; (1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-; (1,2,3-tiadiazol-2-ilo)-; (1,2,4-tiadiazol-3-ilo)-; (1,2,4-tiadiazol-4-ilo)-; (1,3,4-tiadiazol-5-
 ilo)-; (1H-tetrazol-1-ilo)-; (1H-tetrazol-5-ilo)-; (2H-tetrazol-5-ilo)-; (2-piridilo)-; (3-piridilo)-; (4-piridilo)-; (2-pirimidinilo)-;
 (4-pirimidinilo)-; (5-pirimidinilo)-; (2-pirazinilo)-; (3-piridazinilo)-; (4-piridazinilo)-; (1,3,5-triazin-2-ilo)-; (1,2,4-triazin-5-
 15 ilo)-; (1,2,4-triazin-6-ilo)-; (1,2,4-triazin-3-ilo)-; (furan-3-ilo)-; (2-quinolinilo)-; (3-quinolinilo)-; (4-quinolinilo)-; (5-
 quinolinilo)-; (6-quinolinilo)-; (3-isoquinolinilo)-; (4-isoquinolinilo)-; (2-quinozolinilo)-; (2-quinoxalinilo)-; (5-quinoxalinilo)-;
 (pirido[2,3-b]pirazin-7-ilo)-; (benzoxazol-5-ilo)-; (benzotiazol-5-ilo)-; (benzo[b]tien-2-ilo)- y (benzo[1,2,5]oxadiazol-5-
 ilo)-; indolinilo y tetrahidroquinolinilo.

De acuerdo con la invención Z_a y Z_b son J-0. También se describen compuestos en donde Z_a y Z_b independientemente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en J-1 a J-50:



en donde cada grupo J-0 a J-50 está mono, di o trisustituido con Rx, en donde cada Rx se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄. En los sustituyentes J-1 a J-50, R_{X001} es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Se prefieren compuestos de fórmula I,
en donde
A₁ es metina, nitrógeno o el N-óxido;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y ciano; o

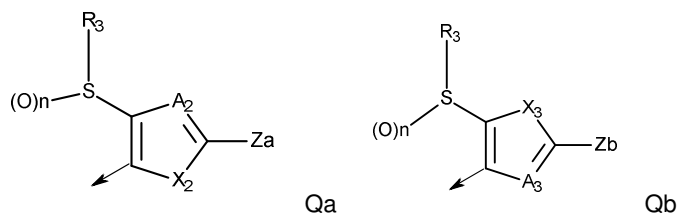
R₁ es haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo, O(haloalquilo C₁-C₄) o -C(O)haloalquilo C₁-C₄; o

5 R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C₁-C₄;

X₁ es nitrógeno sustituido con R₂, en donde R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; o

X₁ es oxígeno o azufre;

10 Q es un grupo Qa o Qb;



en donde la flecha representa el punto de unión a la fórmula I y en donde Za y Zb, independientemente entre sí, son fenilo que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄sulfanilo, haloalquil C₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄;

A₂ es CR₄ o nitrógeno;

A₃ es CR₅ o nitrógeno;

R₃ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄; o

20 R₃ es cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C₁-C₄; o

R₃ es alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R₄ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₅ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

25 X₂ es oxígeno o azufre;

X₃ es oxígeno o azufre;

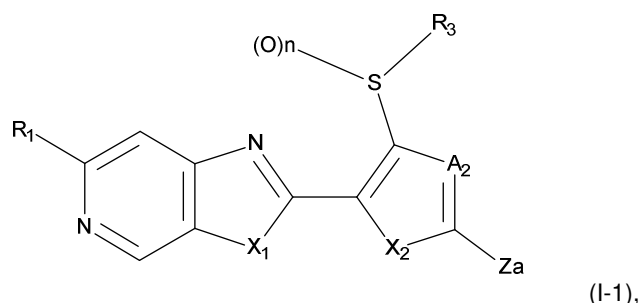
n es 0, 1 o 2;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

30 Se prefieren las siguientes realizaciones de la invención:

Realización A1:

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1



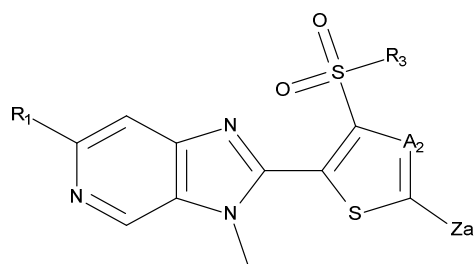
35 en donde R₁, A₂, X₁, X₂, n y Za son como se han definido en la fórmula I anterior; R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; preferentemente, X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

En dicho grupo preferido de compuestos de fórmula I-1, R₁ es preferentemente haloalquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₄; X₂ es preferentemente azufre;

40 R₃ es preferentemente etilo; X₁ es preferentemente N-metilo; n es preferentemente 2 y A₂ es nitrógeno, metina o C-Cl; En dicho grupo preferido de compuestos, Za se selecciona entre el grupo que consiste en J-0 a J-50 como se ha mencionado anteriormente, donde la flecha representa el punto de unión del heterociclo al heterociclo de 5 miembros.

45 Realización A2:

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1a



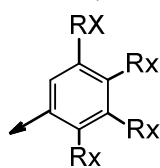
(I-1a),

en donde

A₂ es nitrógeno, metina o C-Cl;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

- 5 R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; Za se selecciona entre el grupo que consiste en

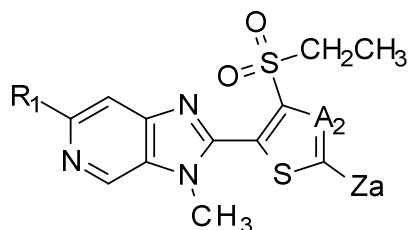


J-0

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄; en particular, cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

Realización A3:

- 15 Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1a2

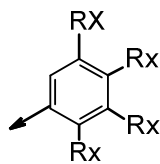


(I-1a2),

en donde

A₂ es nitrógeno, metina o C-Cl;

- 20 R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo o haloalquil C₁-C₂ sulfonilo, haloalcoxi C₁-C₂; y Za se selecciona entre el grupo que consiste en

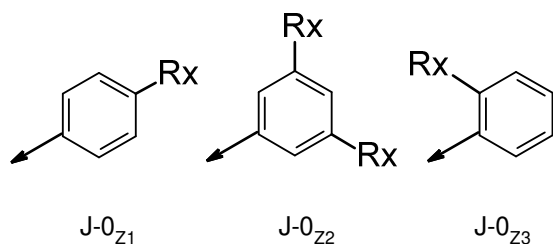


J-0

en donde cada Rx, independientemente entre sí, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano y haloalquilo C₁-C₄.

Realización A4:

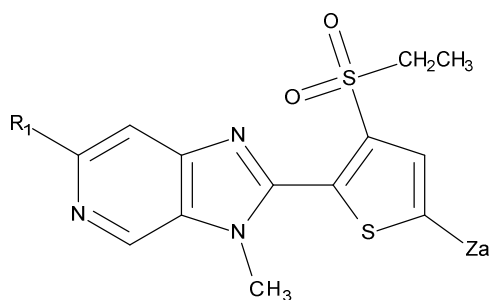
- 25 Otros compuestos preferidos de fórmula I-1a2 son aquellos en los que Za se selecciona entre J-0z1, J-0z2, J0z3;



en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno y haloalquilo C₁-C₄.

Realización A5:

- 5 Otro grupo de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1a3;

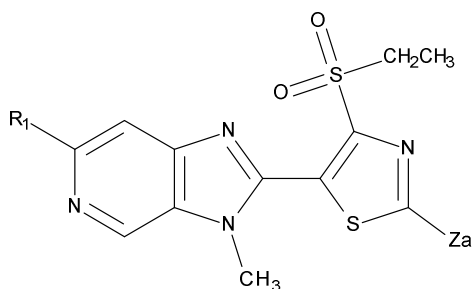


(I-1a3),

en donde Za es como se ha definido en la realización A4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂sulfonilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

- 10 Realización A6:

Otro grupo de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-1a4;

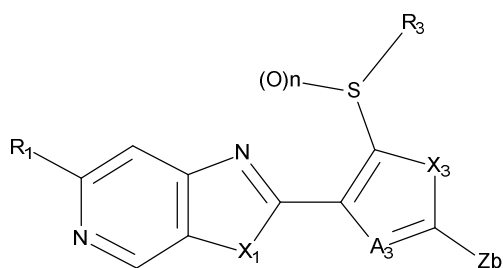


(I-1a4),

en donde Za es como se ha definido en la realización A4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂sulfonilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

- 15 Realización B1:

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2



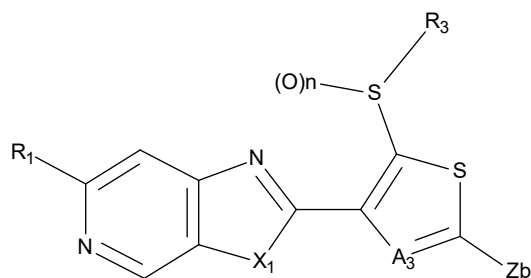
(I-2),

en donde R₁, A₃, X₁, X₃, n y Zb son como se han definido en la fórmula I anterior; R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

- 20

Realización B2:

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2a



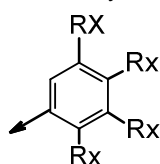
(I-2a),

en donde

A₃ es nitrógeno o metina;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

- 5 R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; y Zb se selecciona entre el grupo que consiste en

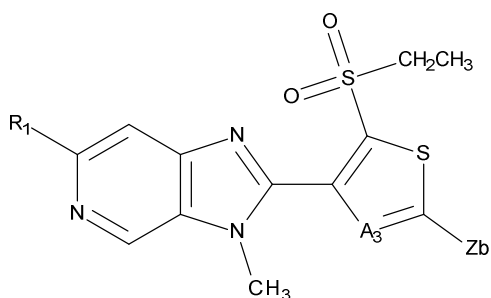


J-0

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄; en particular hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

Realización B3:

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2a2

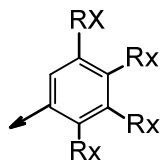


(I-2a2),

en donde

A₃ es nitrógeno o metina;

R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂; y Zb se selecciona entre el grupo que consiste en

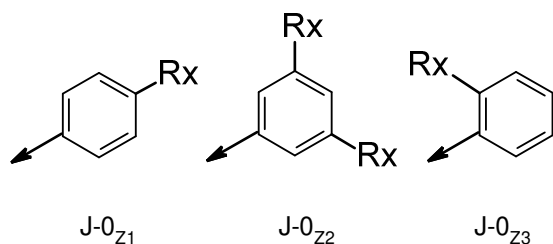


J-0

en donde cada Rx, independientemente entre sí, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano y haloalquilo C₁-C₄.

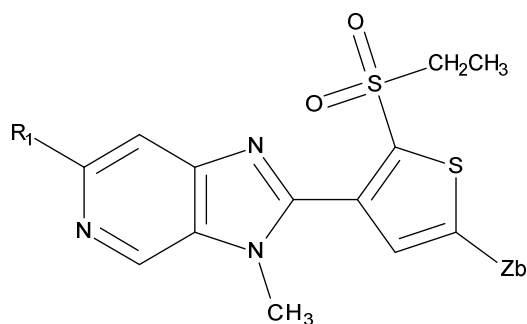
Realización B4:

Otros compuestos preferidos de fórmula I-2a2 son aquellos en los que Zb se selecciona entre J-0z1, J-0z2, J0z3;



en donde cada Rx es, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, halógeno o haloalquilo C₁-C₄.

- 5 Realización B5:
Otro grupo de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2a3;

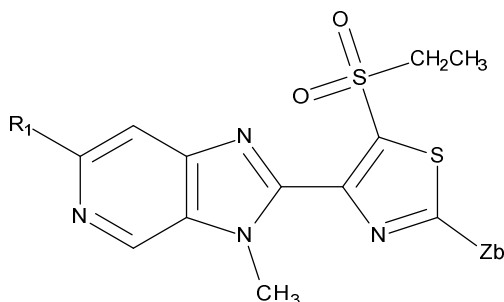


(I-2a3),

en donde Zb es como se ha definido en la realización B4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

10

- Realización B6:
Otro grupo de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-2a4;

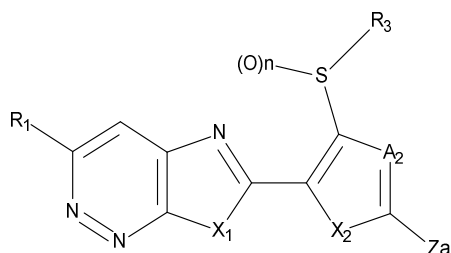


(I-2a4),

en donde Zb es como se ha definido en la realización B4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

15

- Realización C1:
Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3



(I-3),

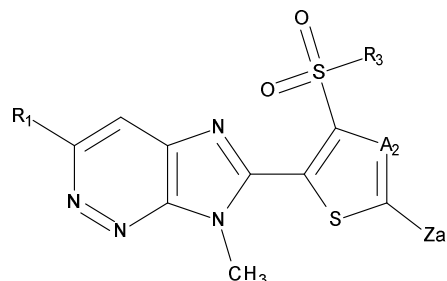
- 20 en donde R₁, A₂, X₁, X₂, n y Za son como se han definido en la fórmula I anterior; R₃ es metilo, etilo, n-propilo o ciclopropilmetilo; X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

En dicho grupo preferido de compuestos de fórmula I-3, R₁ es preferentemente haloalquilo C₁-C₄, halógeno, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₄; X₂ es preferentemente azufre; R₃ es preferentemente etilo; X₁ es preferentemente N-metilo; n es preferentemente 2 y A₂ es nitrógeno o metina.

En dicho grupo preferido de compuestos de fórmula I-3, Za se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en J-0 a J-50 como se ha mencionado anteriormente (donde la flecha representa el punto de unión del heterociclo al heterociclo de 5 miembros).

5 Realización C2:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3a



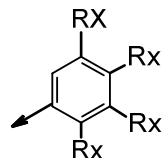
(I-3a),

en donde

A₂ es nitrógeno o metina;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; Za se selecciona entre el grupo que consiste en los sustituyentes

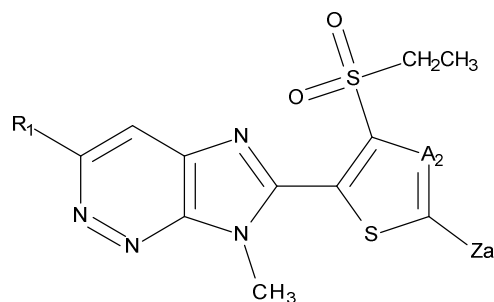


J-0

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄, preferentemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

Realización C3:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3a2

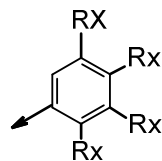


(I-3a2),

en donde

A₂ es nitrógeno o metina;

R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo o haloalquil C₁-C₂ sulfonilo, haloalcoxi C₁-C₂; y Za se selecciona entre el grupo que consiste en



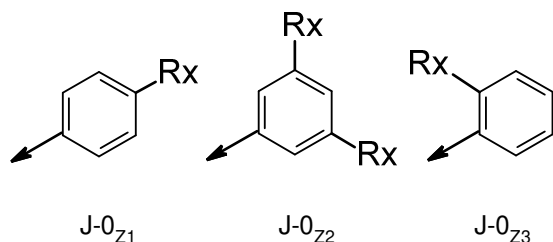
J-0

en donde cada Rx, independientemente entre sí, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

En dichos compuestos preferidos de fórmula I-3a2, Rx se selecciona, independientemente entre sí, preferentemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidrógeno y haloalquilo C₁-C₄.

Realización C4:

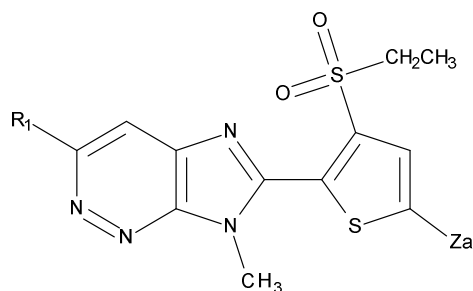
Otros compuestos preferidos de fórmula I-3a2 son aquellos en los que Za se selecciona entre J-0z1, J-0z2, J0z3;



en donde cada Rx es, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, halógeno o haloalquilo C₁-C₄.

Realización C5:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3a3

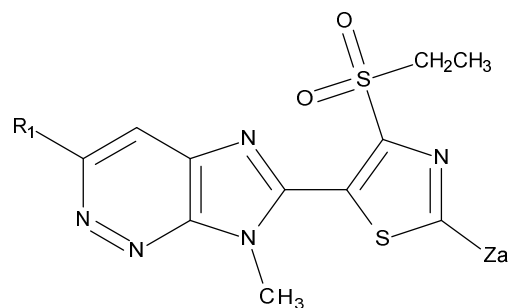


(I-3a3),

en donde Za es como se ha definido en la realización C4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización C6:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-3a4

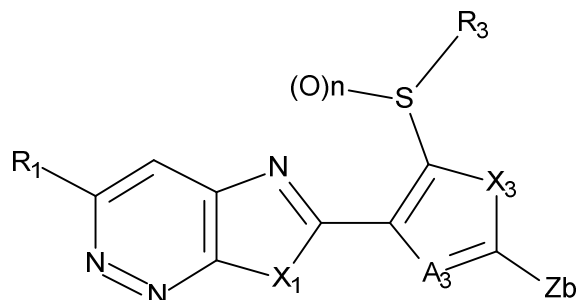


(I-3a4),

en donde Za es como se ha definido en la realización C4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

Realización D1:

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-4

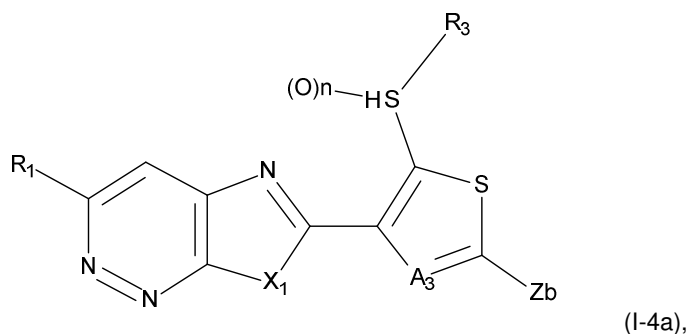


(I-4),

en donde R₁, A₃, X₁, X₃, n y Zb son como se han definido en la fórmula I anterior; R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

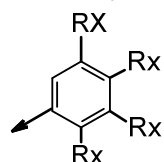
Realización D2:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-4a



en donde

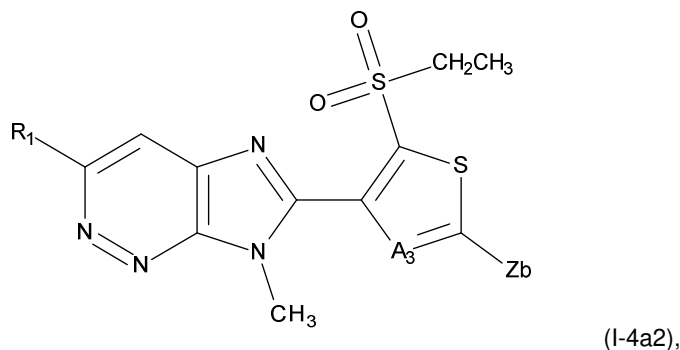
- 5 A_3 es nitrógeno o metina;
 R_3 es alquilo C₁-C₄;
 R_1 es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; y Zb se selecciona entre el grupo que consiste en



- 10 en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo o -C(O)haloalquilo C₁-C₄; preferentemente seleccionado entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.

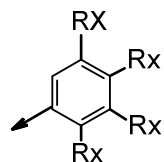
Realización D3:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-4a2



en donde

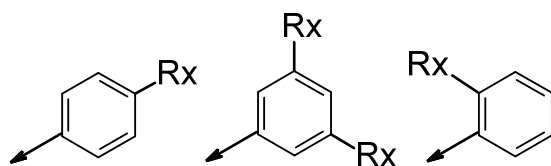
- 20 A_3 es nitrógeno o metina;
 R_1 es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo o haloalquil C₁-C₂ sulfonilo, haloalcoxi C₁-C₂; y Zb se selecciona entre el grupo que consiste en



- 25 en donde cada Rx, independientemente entre sí, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, ciano y haloalquilo C₁-C₄.

Realización D4:

Otros compuestos preferidos de fórmula I-4a2 son aquellos en los que Zb se selecciona entre J-0z1, J-0z2, J0z3,



J-0_{Z1}

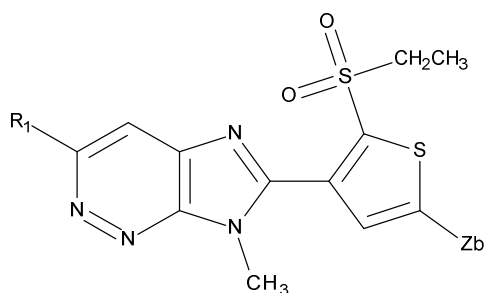
J-0_{Z2}

J-0_{Z3}

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno y haloalquilo C₁-C₄.

Realización D5:

5 Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-4a3

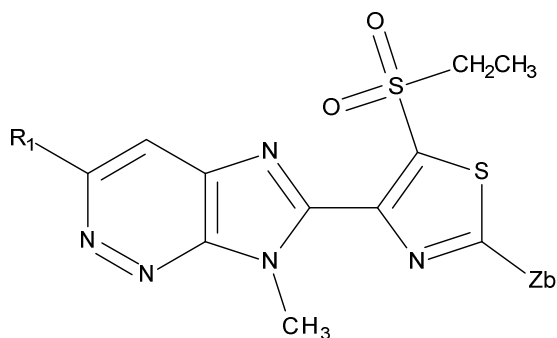


(I-4a3),

en donde Zb es como se ha definido en la realización D4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

10 Realización D6:

Un grupo preferido adicional de compuestos de fórmula I está representado por los compuestos de fórmula I-4a4



(I-4a4),

en donde Zb es como se ha definido en la realización D4 y R₁ es haloalquilo C₁-C₂, haloalquil C₁-C₂ sulfanilo, haloalquil C₁-C₂ sulfinilo, haloalquil C₁-C₂ sulfonilo o haloalcoxi C₁-C₂.

15

Realización E1:

En todas las realizaciones A1 a A6, B1 a B6, C1 a C6 y D1 a D6, R₁ es preferentemente haloalquilo C₁-C₂.

Realización E2:

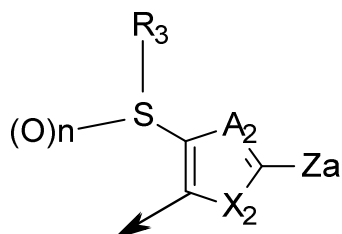
20 Se prefieren especialmente compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es haloalquilo C₁-C₂;

A₁ es metina;

X₁ es nitrógeno sustituido con metilo;

Q es Qa,



(Qa),

25

en donde

nes 2:

R₃ es etilo;

X_2 es azufre;

5 A_2 es CR_4 o nitrógeno; en donde

R₄ es hidrógeno o halógeno; y

Za es halógeno, fenilo que puede estar sustituido con haloalquilo C₁-C₄.

El proceso de acuerdo con la invención para preparar compuestos de fórmula I se lleva a cabo mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y como se describe a continuación:

Los compuestos de fórmula I, respectivamente Ia, en donde A₁, R₁ X₁ son como se definen en la fórmula I y Q es un grupo Qa, pueden prepararse (como se muestra en el esquema 1) mediante una reacción de Suzuki, que implica, por

ejemplo, hacer reaccionar compuestos de fórmula IIa, en donde Xb₁ es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo o arilo, tal como trifluorometanosulfonato con compuestos de fórmula IIIa1, en donde

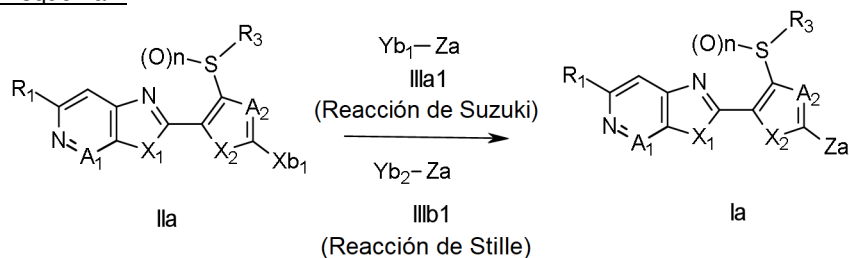
Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b1} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros,

como por ejemplo un éster borónico de pinacol. La reacción puede estar catalizada por un catalizador de paladio, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio-diclorometano (complejo 1:1),

en presencia de una base, como carbonato de sodio o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o de dioxano y agua, preferentemente en una atmósfera

inerte. La temperatura de reacción puede variar, preferentemente, de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Las reacciones de Suzuki de este tipo son muy conocidas por los expertos en la materia y han sido objeto de revisiones, por ejemplo, en *J.Orgmet. Chem.* 576, **1999**, 147–168.

Esquema 1:



Como alternativa, los compuestos de fórmula Ia pueden prepararse mediante una reacción de Stille de los compuestos de fórmula IIIb1 en donde Y_{b2} es un derivado de trialkilestano, preferentemente tri-n-butil estano, con compuestos de fórmula IIa (Esquema 1)

Dichas reacciones de Stille se llevan a cabo normalmente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaldio-dichlorometano (complejo 1:1), en un disolvente inerte, tal como DMF, acetonitrilo o dioxano, opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como fluoruro de cesio o cloruro de litio y opcionalmente, en presencia de un catalizador adicional, por ejemplo yoduro de cobre(I).

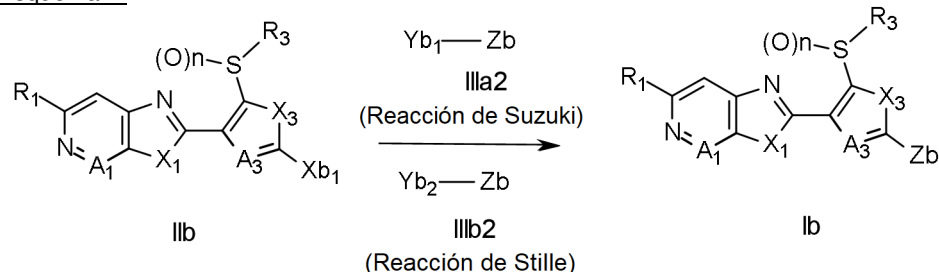
Dichos acoplamientos de Stille son también muy conocidos por los expertos en la materia y se han descrito en, por ejemplo, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8601-8604, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5599-5602 y *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43,

1132-1136. Los compuestos de fórmula I, respectivamente Ib, en donde A₁, R₁ X₁ son como se definen en la fórmula I y Q es un grupo Qb, pueden prepararse del mismo modo (esquema 2) mediante reacciones de Suzuki o Stille de los

Y, a los grupos A_1 , A_3 , R_1 , R_3 , n , X_1 y X_3 son como se definen en la fórmula I y Yb_1 es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo o arilo, tal como trifluorometanosulfonato, con

compuestos de fórmula IIIa2 o IIIb2.

Esquema 2:



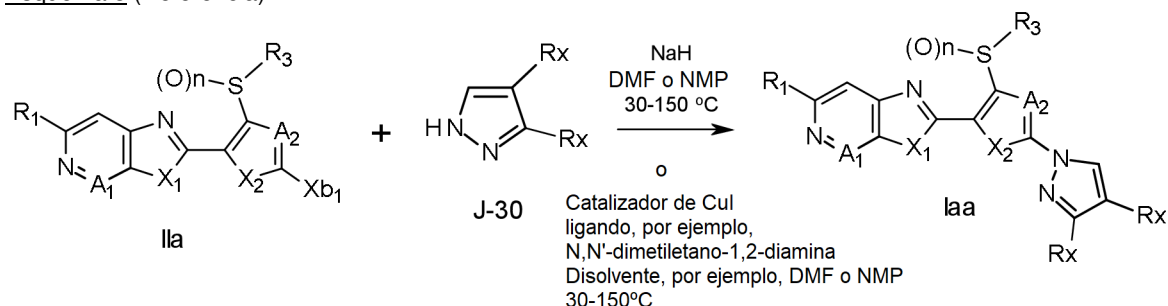
Los compuestos de fórmula I, respectivamente laa, en donde A₁, R₁ y X₁ definidos en la fórmula I y Q es un grupo Qa y en donde el grupo Za en Qa es un sistema heterocíclico portador de nitrógeno, pueden prepararse a partir de

Los compuestos de fórmula Ila, en donde A₁, A₂, R₁, R₃, X₁, X₂ y n son como se definen en la fórmula I y Yb₁ es un grupo saliente, tal como cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo o arilo, tal como trifluorometanosulfonato haciendo

reaccionar el heterociclo Za (que contiene una funcionalidad NH adecuada), en presencia de una base, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de

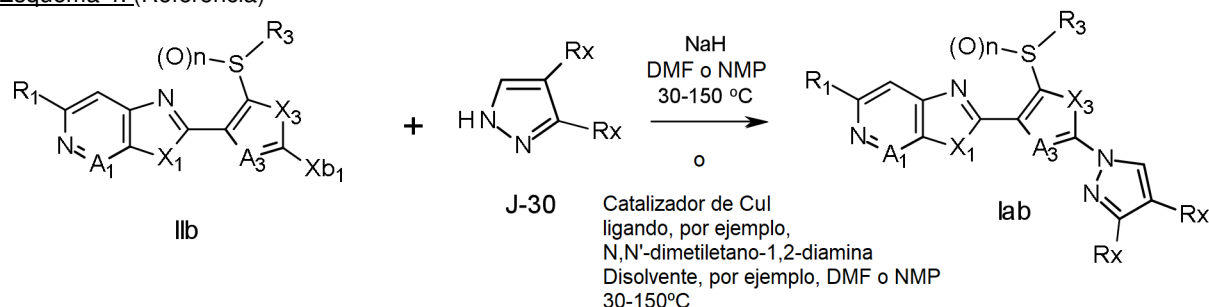
cesio o potasio, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo, yoduro de cobre(I) en un disolvente inerte, tal como N-metil pirrolidona o DMF a temperaturas entre 30-150°C, opcionalmente en presencia de un ligando de diamina, tal como N,N'-dimetiletano-1,2-diamina metano. Como alternativa, los compuestos de fórmula Iaa pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IIa, en donde A₁, A₂, R₁, R₃, X₁, X₂, X_{b1} y n son como se han definido previamente, mediante reacción del heterociclo Za (que contiene una funcionalidad NH adecuada), en presencia de una base, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de cesio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como N-metil pirrolidona o DMF a temperaturas entre 30-150°C. La reacción se ilustra para el heterociclo J-30 en el esquema 3, que da compuestos de fórmula Iaa, en donde A₁, A₂, R₁, R₃, X₁, X₂, n y R_x son como se han definido previamente.

Esquema 3 (Referencia)



De un modo similar, los compuestos de fórmula Iab en donde A₁, R₁ y X₁ definidos en la fórmula I y Q es un grupo Qb y en donde el grupo Zb en Qb es un sistema heterocíclico portador de nitrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IIb, en donde A₁, A₃, R₁, R₃, X₁, X₃ y n son como se definen en la fórmula I y X_{b1} es un grupo saliente, tal como cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo o arilo, tal como trifluorometanosulfonato, haciendo reaccionar el heterociclo Zb (que contiene una funcionalidad NH adecuada), en las condiciones descritas en el esquema 3 e ilustradas en el esquema 4 para el heterociclo J-30, que da compuestos de fórmula Iab en donde los sustituyentes A₁, A₃, R₁, R₃, X₁, X₃, Rx y n son como se han descrito anteriormente.

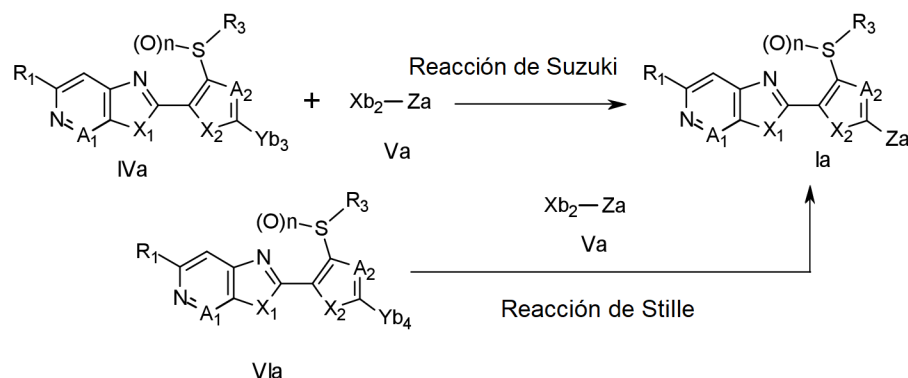
Esquema 4: (Referencia)



Los compuestos de fórmula I, respectivamente Ia, también pueden prepararse (como se ilustra en el esquema 5) mediante una reacción de Suzuki como se ha descrito anteriormente, que implica hacer reaccionar compuestos de fórmula IVa con compuestos de fórmula Va, en donde X_{b2} puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo o un sulfonato, como por ejemplo, un trifluorometanosulfonato y Y_{b3} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b2})₂ en donde R_{b2} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b2} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol. En la fórmula IVa, A₁, A₂, X₁, X₂, R₁, R₃ y n son como se han descrito en la fórmula I.

La reacción puede estar catalizada por un catalizador a base de paladio, por ejemplo *tetrakis*(trifenilfosfina)-paladio, en presencia de una base, como carbonato de sodio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua, preferentemente en una atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede oscilar preferentemente de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

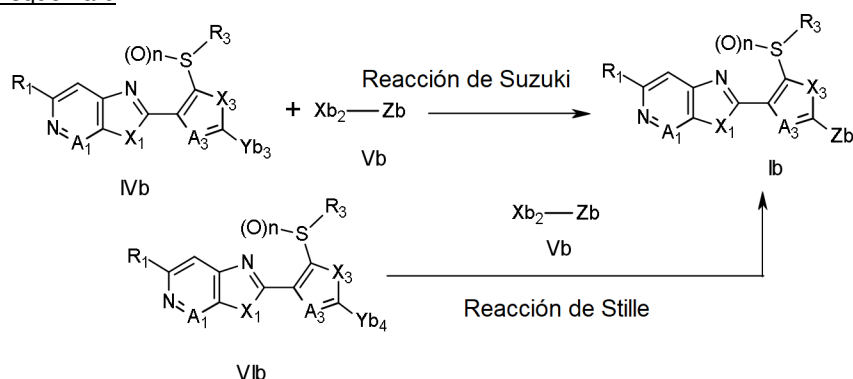
Esquema 5



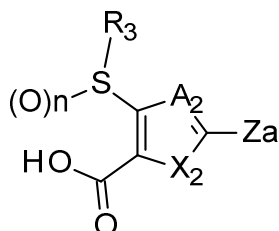
De un modo similar, los compuestos de fórmula Ia pueden prepararse mediante un acoplamiento de Stille (esquema 5) de compuestos de fórmula Va con compuestos de fórmula VIa, en donde A₁, A₂, X₁, X₂, R₁, R₃ y n son como se ha descrito anteriormente y Y_{b4} es un derivado de trialquilestaño, preferentemente tri-n-butil estaño, en condiciones como se han descrito en el esquema 1.

De un modo similar (esquema 6), los compuestos de fórmula I, respectivamente Ib, donde Q es un grupo Qb y Zb, X₁, X₃, A₁, A₃, R₁, R₃ y n son como se describen en la fórmula I, pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki entre un compuesto de fórmula IVb, en donde X₁, X₃, A₁, A₃, R₁, R₃ y n son como se describen en la fórmula I, con compuestos de fórmula Vb, en donde X_{b2} puede ser un halógeno, preferentemente cloro, bromo o yodo o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato y Y_{b3} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b2})₂ en donde R_{b2} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b2} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol, en condiciones descritas anteriormente. De manera similar, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un acoplamiento de Stille (esquema 6) de compuestos de fórmula Vb con compuestos de fórmula VIb, en donde A₁, A₃, X₁, X₃, R₁, R₃ y n son como se ha descrito anteriormente y Y_{b4} es un derivado de trialquilestaño, preferentemente tri-n-butil estaño, en condiciones como se han descrito en el esquema 1. Las reacciones se resumen en el esquema 6.

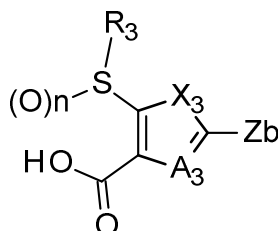
Esquema 6



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VIIa o VIIb

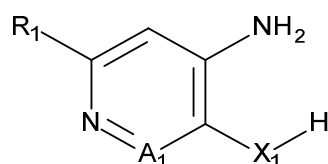


VIIa



VIIb,

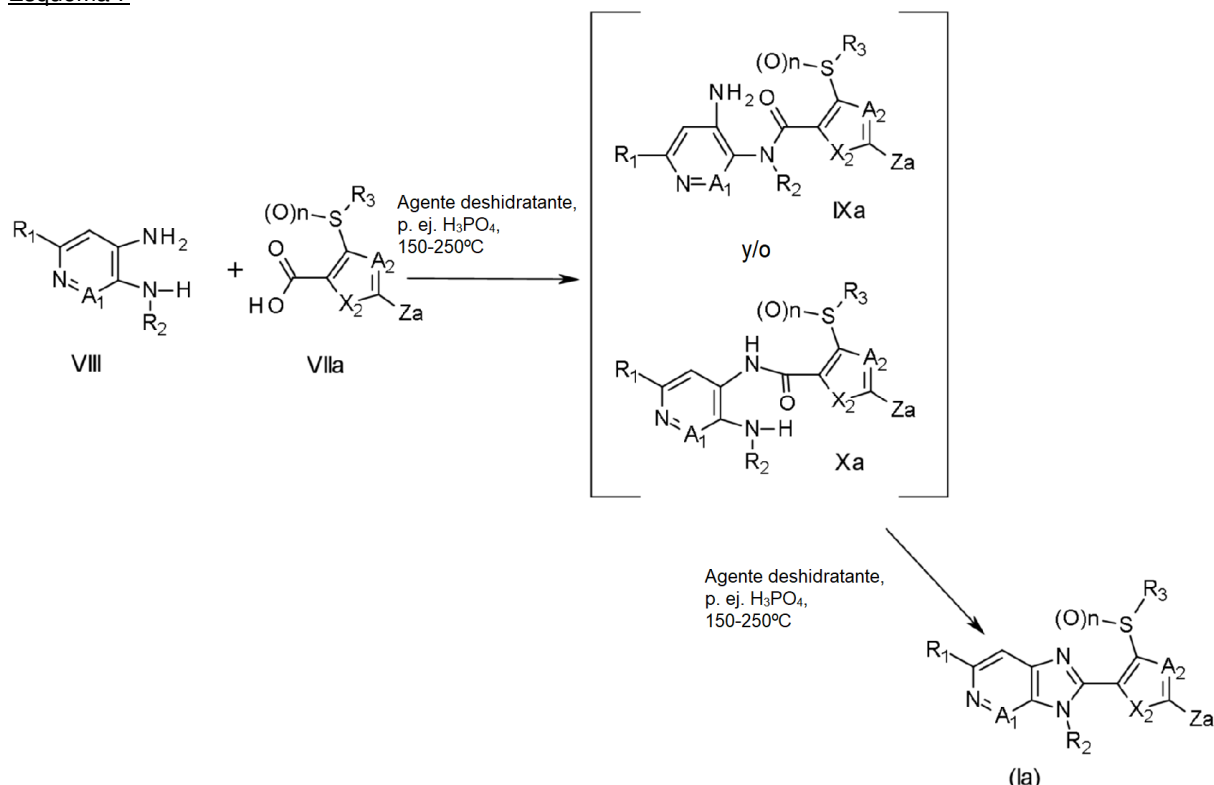
en donde X₂, X₃, A₂, A₃, R₃, Zb y n son como se han descrito en la fórmula I anterior, con un compuesto de fórmula VIII,



(VIII),

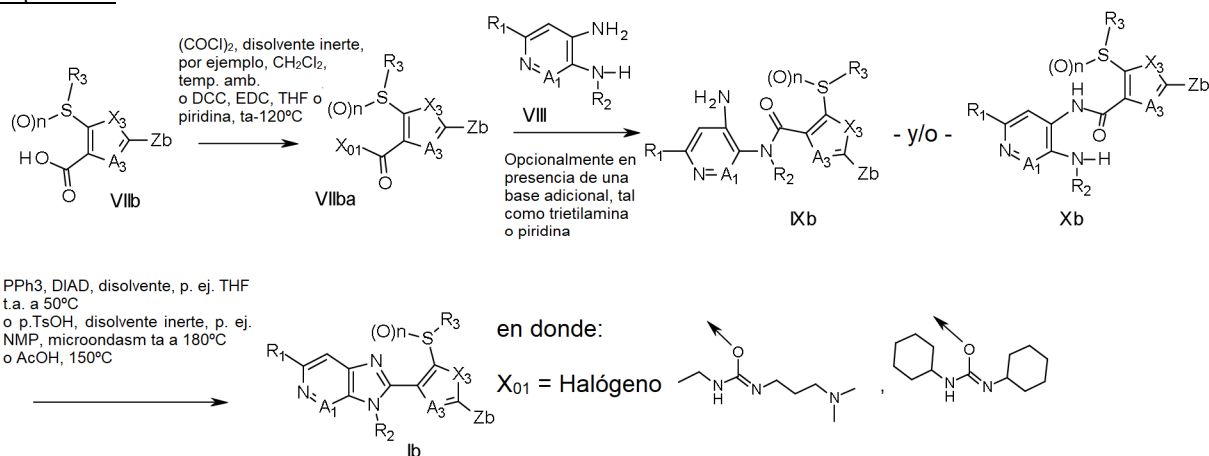
- 5 en donde A_1 y R_1 son como se han descrito en la fórmula I anterior y X_1 es NR_2 , en donde R_2 es hidrógeno, como se ha descrito en la fórmula I anterior, en presencia de un agente deshidratante, tal como por ejemplo ácido polifosfórico a una temperatura entre 150°C a 250°C, proporcionando compuestos de fórmula I, en donde los sustituyentes son como se ha descrito anteriormente y en la fórmula I. Dichos procesos son muy conocidos y se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2008/128968, WO 2012/086848, WO 2013/018928, WO 2014/142292 y WO 2006/003440. El proceso se resume en el esquema 7 para los compuestos de fórmula Ia:

Esquema 7

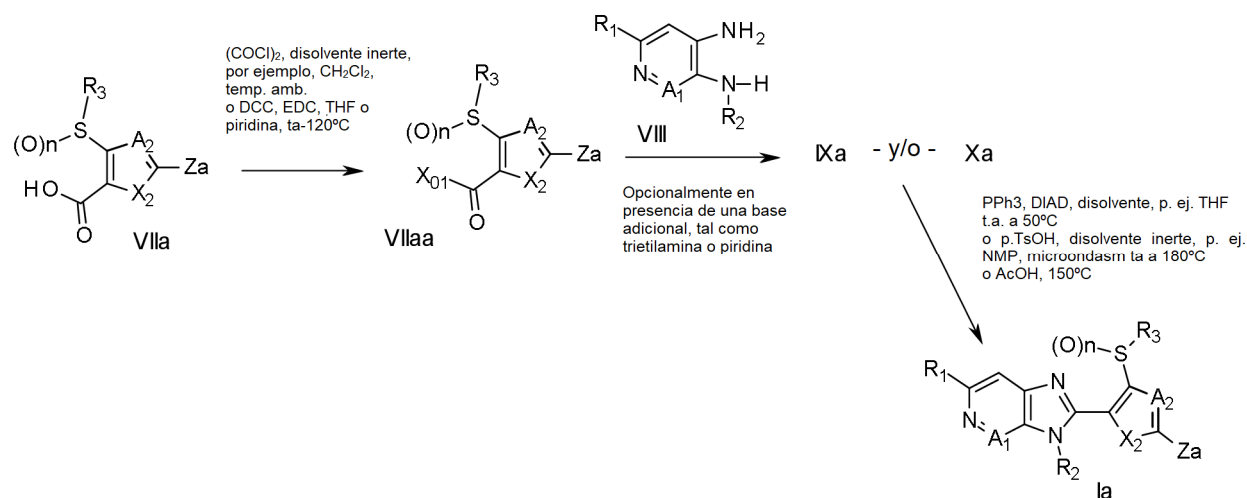


Como puede observarse en el esquema 7, la formación de compuestos de fórmula Ia se produce mediante intermediación de un compuesto de fórmula IXa (y/o su isómero de posición Xa). Los intermedios IXa o el intermedio Xa pueden formarse como una entidad pura o los intermedios IXa y Xa pueden surgir como una mezcla de productos de acilación regioisoméricos. En muchos casos es ventajoso preparar de este modo compuestos de fórmula Ia a través de dichos intermedios IXa/Xa, que pueden aislarse y opcionalmente purificarse. Esto se ilustra en una síntesis diferente para compuestos de fórmula Ib, respectivamente Ib, en el esquema 8, que en este caso implica los intermedios IXb y Xb y en el esquema 9 para los compuestos de fórmula Ia a partir de los intermedios IXa y Xa.

Esquema 8.

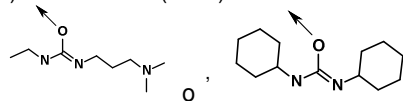


Esquema 9:



Los compuestos de la fórmula IXa y/o Xa y IXb y/o Xb o una sal de los mismos pueden prepararse (esquema 8 y esquema 9) mediante;

i) activación del compuesto de fórmula VIIa o VIIb mediante métodos muy conocidos por los expertos en la materia y descritos en, por ejemplo, *Tetrahedron*, **2005**, 61 (46), 10827-10852, para formar una especie activada VIIba o VIIaa, en donde X_{01} es halógeno, preferentemente cloro. Por ejemplo, los compuestos VIIaa o VIIba donde X_{01} es halógeno, preferentemente cloro, se forman mediante el tratamiento de VIIa o VIIb con, por ejemplo, cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$ o cloruro de tionilo SOCl_2 en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida (DMF) en disolventes inertes, tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano a temperaturas entre 20 a 100°C , preferentemente 25°C . Como alternativa, el tratamiento de los compuestos de fórmula VIIa o VIIb con, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o dicitclohexil carbodiimida (DCC) generará una especie activada VIIaa o VIIba,

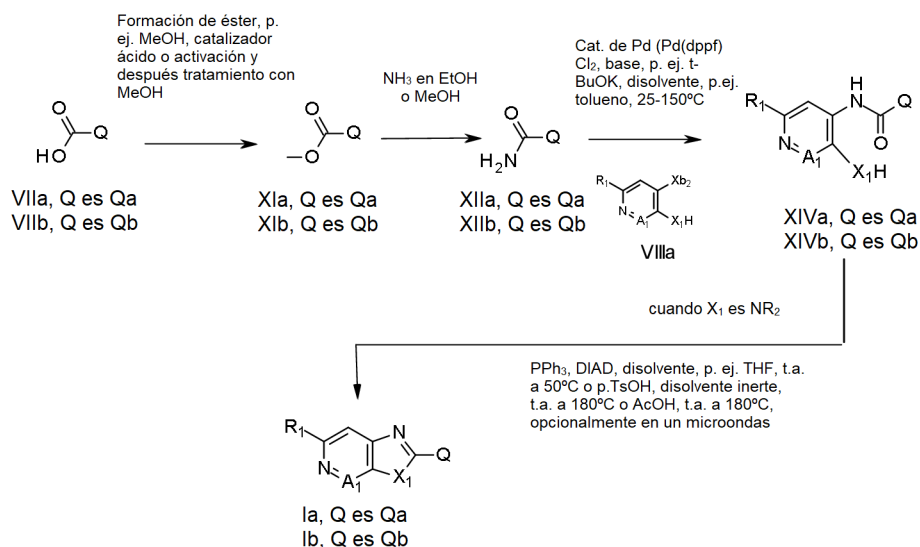


en donde X_{01} es O , respectivamente, en un disolvente inerte, tal como piridina o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 25 - 180°C ; seguido de;

ii) tratamiento de las especies activadas VIIba o VIIaa con un compuesto de fórmula VIII (o una sal del mismo), en donde A_1 y R_1 son como se han descrito en la fórmula I anterior, X_1 es NR_2 y R_2 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_6 , opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, a temperaturas entre 0 y 80°C , para formar los compuestos de fórmula IXa y/o Xa y IXb y/o Xb.

Los compuestos de fórmula Xa y/o IXa y Xb y/o IXb pueden convertirse adicionalmente en compuestos de fórmula Ia y Ib (esquemas 8 y 9), mediante deshidratación, por ejemplo, calentando los compuestos IXa y/o Xa y IXb y/o Xb en presencia de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido *para*-tolueno sulfónico (TsOH), en un disolvente inerte, tal como N-metil pirrolidina a temperaturas entre 25 - 180°C , preferentemente 100 - 170°C , opcionalmente en condiciones de microondas o mediante calentamiento en ácido acético a temperaturas entre 100 - 180°C . Dichos procesos se han descrito anteriormente, por ejemplo, en los documentos WO 2010/125985 y WO2015/000715. Los compuestos de fórmula VIIa y VIIb se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres correspondientes, por ejemplo el compuesto VIIab, Xia o Xlb (véase más adelante), usando condiciones conocidas por los expertos en la materia. Se ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula I en el esquema 10.

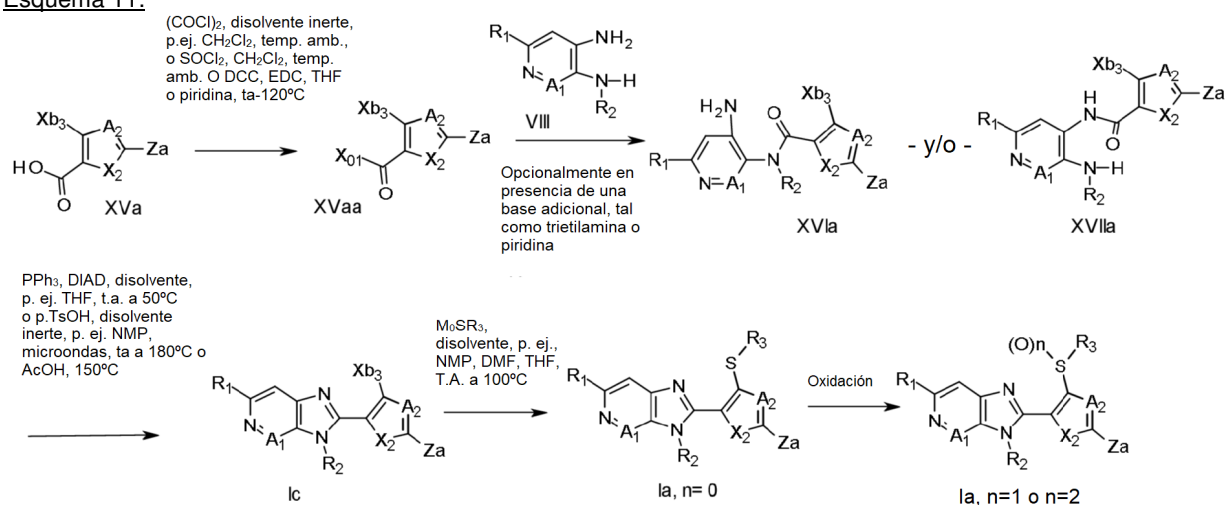
Esquema 10:



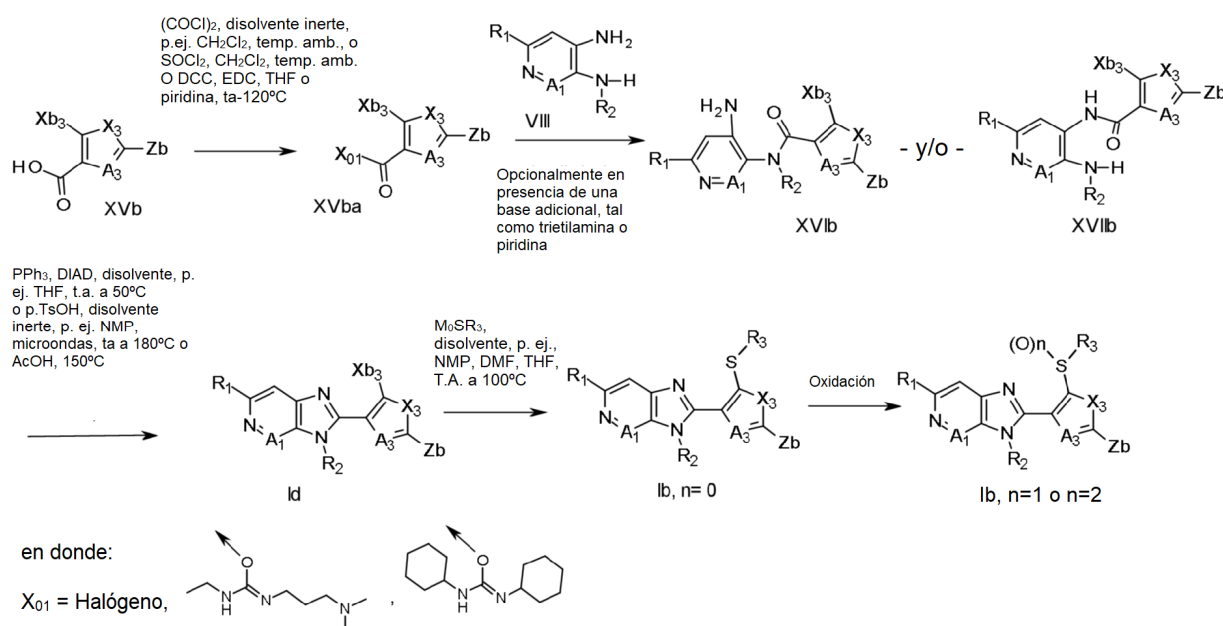
Como se muestra en el esquema 10, los compuestos de fórmula VIIa y VIIb pueden convertirse en XIa y XIb, mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos de fórmula XIa o XIb se tratan a continuación con amoníaco en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o etanol, para dar las amidas de fórmula XIIa o XIIb. La reacción de las amidas de fórmula XIIa o XIIb con compuestos de fórmula VIIIa, en donde A₁, R₁ y X₁ son como se describen en la fórmula I y Xb₂ es halógeno, da lugar a compuestos de fórmula XIVa o XIVb. Dicha reacción de heteroarilación de nitrógeno de amida se lleva a cabo normalmente en condiciones de formación de enlace C-N catalizadas por metal de transición que implican un sistema catalítico (tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio(II)), formado normalmente por un metal, tal como una fuente de paladio (por ejemplo, precursores de paladio(0), tales como Pd₂(dibencilidenacetona)₃ o precursores de paladio(II) como Pd(OAc)₂) y un ligando (por ejemplo, a base de fosfina o a base de carbeno N-heterocíclico), una base, tal como alcóxidos (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio o potasio), carbonatos, fosfatos o sililamidas (por ejemplo, carbonato de potasio o cesio, fosfato de potasio o hexametildisilazano de litio) o hidróxidos (por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio) y disolventes, tales como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, N,N-dimetil formamida, N-metil pirrolidona y dimetilsulfóxido, así como sus soluciones acuosas. Estos métodos son conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en el documento WO 2014/142292. En estas condiciones de acoplamiento cruzado de amida descritas anteriormente, pueden aislarse los compuestos de fórmula XIVa o XIVb y convertirse en compuestos de fórmula I como se describe en los esquemas 8 y 9) pero también puede cerrarse el anillo espontáneamente formando los compuestos de fórmula I, especialmente en los casos donde X₁ es NR₂.

Se ilustran síntesis adicionales de los compuestos de fórmula I en los esquemas 11 y 12:

Esquema 11:

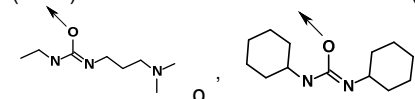


Esquema 12:



Los compuestos de fórmula XVIa y/o XVIIa y XVIb y/o XVIIb o una sal de los mismos, pueden prepararse (esquema 11 y esquema 12) mediante;

i) activación del compuesto de fórmula XVb o XVa, mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos en los esquemas 8 y 9, para formar una especie activada XVaa o XVba, en donde X₀₁ es halógeno, preferentemente cloro. Por ejemplo, los compuestos de fórmula XVaa o XVba donde X₀₁ es halógeno, preferentemente cloro, se forman mediante el tratamiento de XVa o XVb con, por ejemplo, cloruro de oxalilo (COCl)₂ o cloruro de tionilo SOCl₂ en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida (DMF) en disolventes inertes, tales como cloruro de metileno o tetrahydrofurano a temperaturas entre 20 a 100°C, preferentemente 25°C. Como alternativa, el tratamiento de los compuestos de fórmula XVa o XVb con, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o dicitclohexil carbodiimida (DCC) generará una especie activada XVaa o XVba, en donde X₀₁ es



respectivamente, en un disolvente inerte, tal como piridina o tetrahydrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 25-180°C; seguido de;

ii) tratamiento de las especies activadas XVba o XVaa con un compuesto de fórmula VIII (o una sal del mismo), en donde A₁ y R₁ son como se han descrito en la fórmula I anterior, X₁ es NR₂ y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en disolventes inertes, tales como diclorometano, tetrahydrofurano, dioxano o tolueno, a temperaturas entre 0 y 80°C, para formar los compuestos de fórmula XVIa y/o XVIIa y XVIb y/o XVIIb.

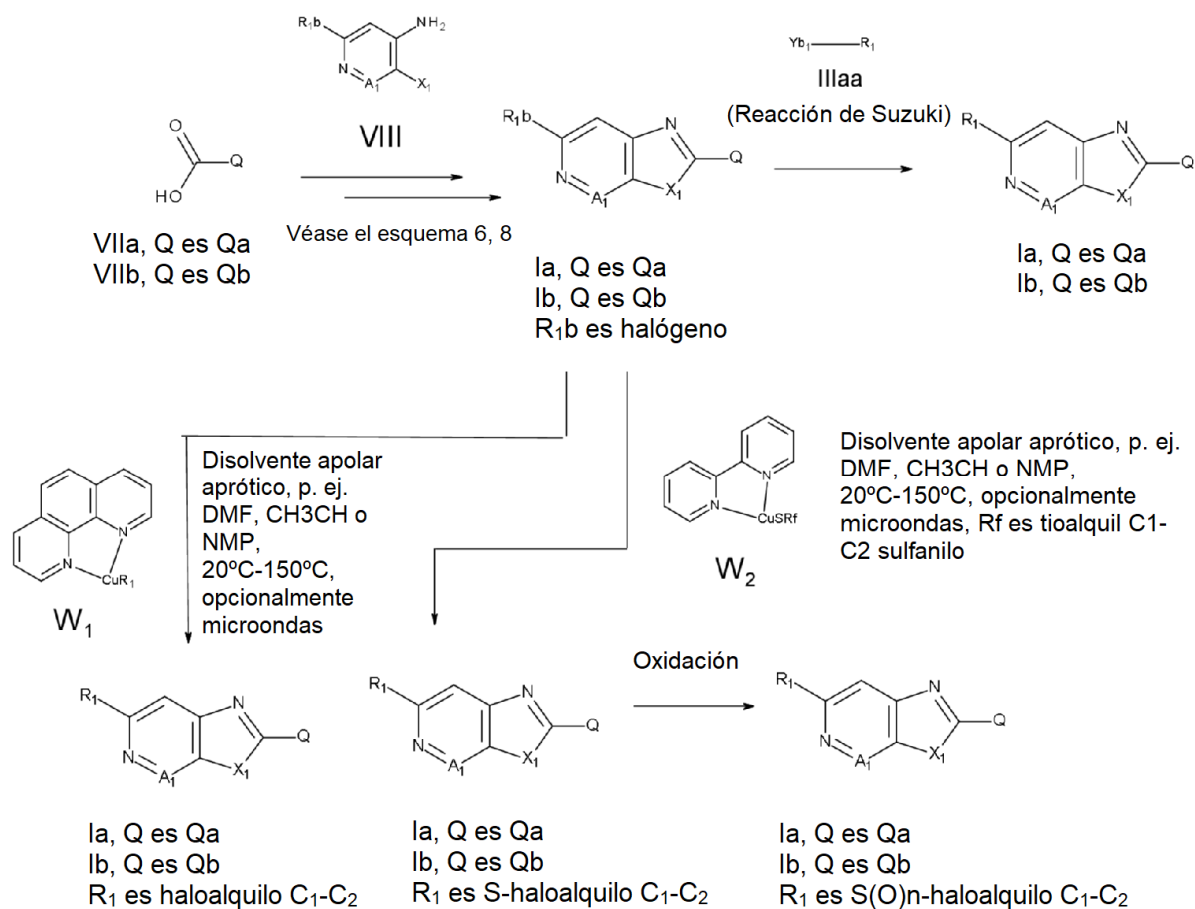
Los compuestos de fórmula XVIa y/o XVIIa y XVIb y/o XVIIb pueden convertirse adicionalmente en compuestos de fórmula Ic y Id, respectivamente (esquemas 11 y 12), en donde Xb₃ es un grupo saliente, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, mediante deshidratación, por ejemplo, calentando los compuestos XVIa y/o XVIIa y XVIb y/o XVIIb en presencia de un catalizador ácido, tal como por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido *para*-tolueno sulfónico (TsOH), en un disolvente inerte, tal como N-metil pirrolidina a temperaturas entre 25-180°C, preferentemente 100-170°C, opcionalmente en condiciones de microondas o mediante calentamiento en ácido acético a temperaturas entre 100-180°C. Dichas reacciones se han descrito anteriormente en los esquemas 8 y 9. Los compuestos de fórmula Ic y Id (esquema 11 y esquema 12, respectivamente) pueden tratarse con un compuesto de fórmula M₀SR₃, en donde R₃ es como se ha definido en la fórmula I y M₀ es un catión metálico o no metálico, para dar compuestos de fórmula Ia o Ib, en donde n es 0. En el esquema 11 y el esquema 12, se asume que el catión M₀ es monovalente, pero también pueden tomarse en consideración cationes polivalentes asociados con más de un grupo S-R₃. Los cationes preferidos son, por ejemplo, litio, sodio, potasio o cesio. Para que se produzca esta transformación, Xb₃ es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo o un sulfonato de alquilo o arilo, pero pueden tomarse en consideración muchos grupos salientes diferentes (por ejemplo, NO₂). La reacción puede realizarse en un disolvente, preferentemente aprótico, a temperaturas por debajo de 0 °C o hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Los compuestos de fórmula Ia y Ib, en donde los sustituyentes se describen como en la fórmula I y n es 1 o 2, pueden prepararse mediante oxidación de los compuestos de fórmula Ic y Id. La reacción puede llevarse a cabo con reactivos como, por ejemplo, un perácido, tal como ácido peracético o ácido m-cloroperbenzoico o un hidroperóxido, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o hidroperóxido de *terc*-butilo o un oxidante inorgánico, tal como una sal de monoperóxido-disulfato o permanganato de potasio. Estas reacciones pueden realizarse en diversos disolventes orgánicos o acuosos compatibles con estas condiciones, mediante temperaturas desde menores de 0 °C hasta el punto de ebullición del sistema disolvente. Las reacciones pueden producirse de manera escalonada mediante

compuestos de fórmula Ia o Ib (en donde $n = 1$). Los expertos en la materia apreciarán que, por lo tanto, es posible controlar la reacción (dependiendo de la cantidad de oxidante añadida, la temperatura y el tiempo de reacción) para permitir el aislamiento de los compuestos de fórmula Ia y Ib, en donde n es igual a 1 (es decir, los sulfóxidos de los compuestos Ia y Ib) o para oxidar a través de los compuestos Ia y Ib en donde n es igual a 2 (es decir, las sulfonas de los compuestos Ia y Ib).

Como se muestra en el esquema 13, los compuestos de fórmula Ia o Ib, en donde R_1 es R_{1a} y R_{1a} es halógeno, preferentemente bromo o yodo, pueden convertirse en los compuestos de fórmula Ia o Ib, en donde R_1 es haloalquilo C_1-C_2 , mediante tratamiento de Ia o Ib con un compuesto de fórmula W_1 en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, acetonitrilo, N-metilmorfolina y similares, a temperaturas entre 20-150 °C, opcionalmente en condiciones de microondas. Dichas reacciones se han comunicado previamente en la bibliografía (véase Hartwig, J. F. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793-3798). De manera similar, los compuestos de fórmula Ia o Ib en donde R_1 es haloalquil C_1-C_2 sulfanilo, pueden prepararse mediante tratamiento de los compuestos de fórmula Ia o Ib, en donde R_{1b} es halógeno, preferentemente bromo o yodo, con un compuesto de fórmula W_2 en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, acetonitrilo, N-metilmorfolina y similares, a temperaturas entre 20-150 °C, opcionalmente en condiciones de microondas. Dichas alquilfluorotiolaciones de cobre se han comunicado en las referencias (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1548 - 1552). Los compuestos de fórmula Ia o Ib en donde R_1 es haloalquil C_1-C_2 sulfanilo pueden oxidarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo con oxidantes, tales como ácido m-cloroperbenzoico o una solución acuosa de peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, tungstato de sodio.

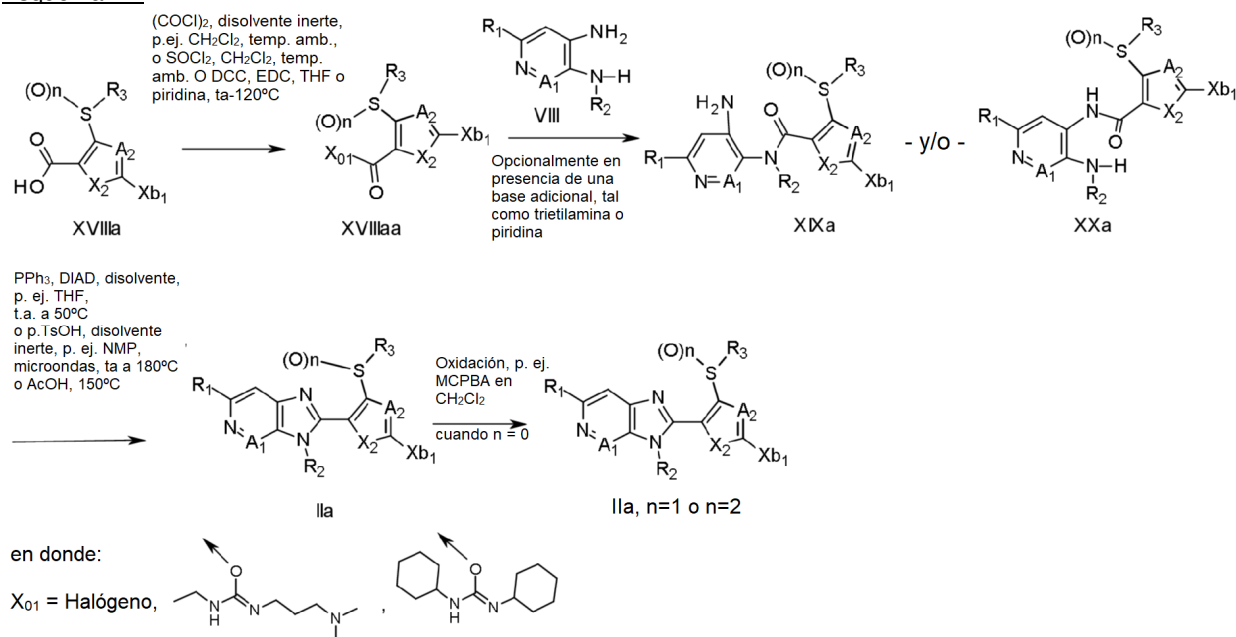
Los compuestos de fórmula Ia o Ib en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 que pueden estar mono o polisustituidos con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C_1-C_4 , pueden prepararse mediante un acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula IIIaa con un compuesto de fórmula Ia o Ib en donde R_1 es R_{1a} y R_{1a} es halógeno, con un compuesto de fórmula IIIaa, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C_1-C_4 . En el compuesto IIIaa, Y_{b5} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como por ejemplo $B(OH)_2$ o $B(OR_{b1})_2$ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C_1-C_4 o los dos grupos OR_{b1} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol. La reacción se cataliza mediante un catalizador a base de paladio, por ejemplo *tetrakis*(trifenilfosfina)-paladio o (1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno)dichloropaladio-dichlorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como carbonato de sodio o fluoruro de cesio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como por ejemplo, tolueno, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o de dioxano y agua, preferentemente en una atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar, preferentemente, de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Las reacciones de Suzuki de este tipo son muy conocidas por los expertos en la materia y han sido objeto de revisiones, por ejemplo, en *Agnew. Chem., Int. Ed.*, 40, **2001**, págs. 4544, y *Tetrahedron*, 68(3), 900-905, **2012**. La química se ilustra en el esquema 13.

Esquema 13:



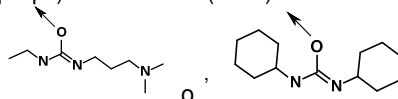
Los compuestos de fórmula IIa, necesarios para la preparación de los compuestos de fórmula Ia (esquemas 1 y 3) pueden prepararse como se muestra en el esquema 14.

5 Esquema 14:

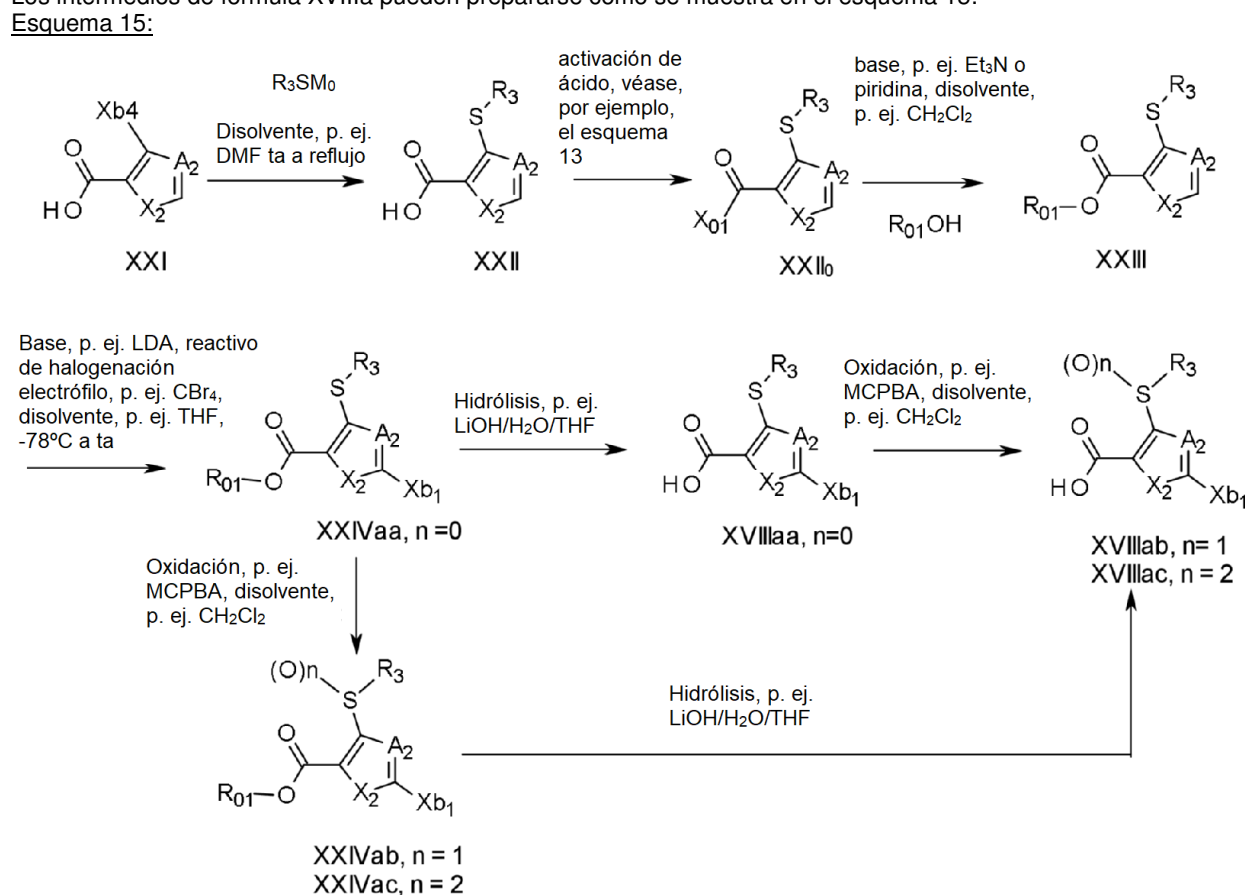


La química descrita en el esquema 14 es análoga a la descrita, por ejemplo, en el esquema 11. Por lo tanto, la activación del compuesto fórmula XVIIIa, mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos en el esquema 11 y formando una especie activada XVIIIaa, en donde X₀₁ es halógeno, preferentemente cloro, se forman

mediante el tratamiento de XVIIIa con, por ejemplo, cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$ o cloruro de tionilo SOCl_2 en presencia de cantidades catalíticas de N,N-dimetilformamida (DMF) en disolventes inertes, tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano a temperaturas entre 20 a 100°C, preferentemente 25°C. Como alternativa, el tratamiento de los compuestos de fórmula XVIIIa con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o dicitclohexil carbodiimida (DCC)



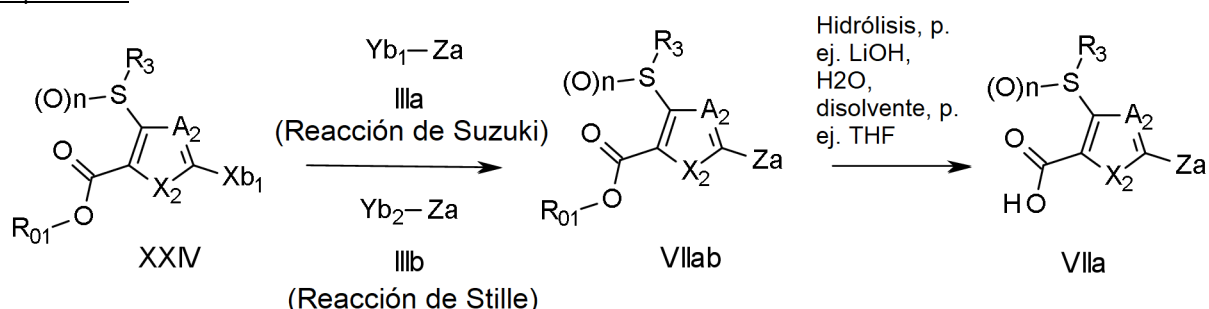
generará una especie activada XVIIIaa, en donde X_{01} es un disolvente inerte, tal como piridina o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas entre 25-180°C; seguido de tratamiento de las especies activadas XVIIIaa con un compuesto de fórmula VIII (o una sal del mismo), en donde A_1 y R_1 son como se han descrito en la fórmula I anterior, X_1 es NR_2 y R_2 es como se ha definido en la fórmula I, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o piridina, en disolventes inertes, tales como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, a temperaturas entre 0 y 80°C, da lugar a los compuestos de fórmula XIXa y/o XXa. Estos últimos pueden convertirse en compuestos de fórmula IIa mediante deshidratación, por ejemplo, calentando los compuestos XIXa y/o XXa en presencia de un catalizador ácido, tal como por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido *para*-tolueno sulfónico (TsOH), en un disolvente inerte, tal como N-metil pirrolidina a temperaturas entre 25-180°C, preferentemente 100-170°C, opcionalmente en condiciones de microondas o mediante calentamiento en ácido acético a temperaturas entre 100-180°C. Dichas reacciones se han descrito con anterioridad. Los intermediarios de fórmula XVIIIa pueden prepararse como se muestra en el esquema 15:



Como se muestra en el esquema 15, los compuestos de fórmula XXI, en donde A_2 y X_2 son como se describen en la fórmula I y X_{b4} es halógeno, se convierten en los compuestos de fórmula XXII mediante tratamiento con compuestos de fórmula $M_0\text{SR}_3$, en donde M_0 y R_3 son como se ha descrito anteriormente, en las condiciones descritas en el esquema 11, para dar los compuestos de fórmula XXII. Los compuestos de fórmula XXII pueden convertirse en los ésteres de fórmula XXIII, mediante tratamiento de las especies activadas XXII₀ con un alcohol $R_{01}\text{OH}$, en donde R_{01} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, opcionalmente en presencia de un disolvente, tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano. La activación de ácidos es conocida por los expertos en la materia y se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo, en el esquema 11. Los compuestos de fórmula XXIII pueden desprotonarse con una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte tal como éter o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78 °C a ta y el anión formado se neutraliza con una fuente de halógeno electrófilo, tal como bromo, tetrabromuro de carbono y similares, para dar los compuestos de fórmula XXIVaa, en donde A_2 y X_2 son como se han descrito en la fórmula I. Los compuestos de fórmula XXIVaa pueden hidrolizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, con una base de metal

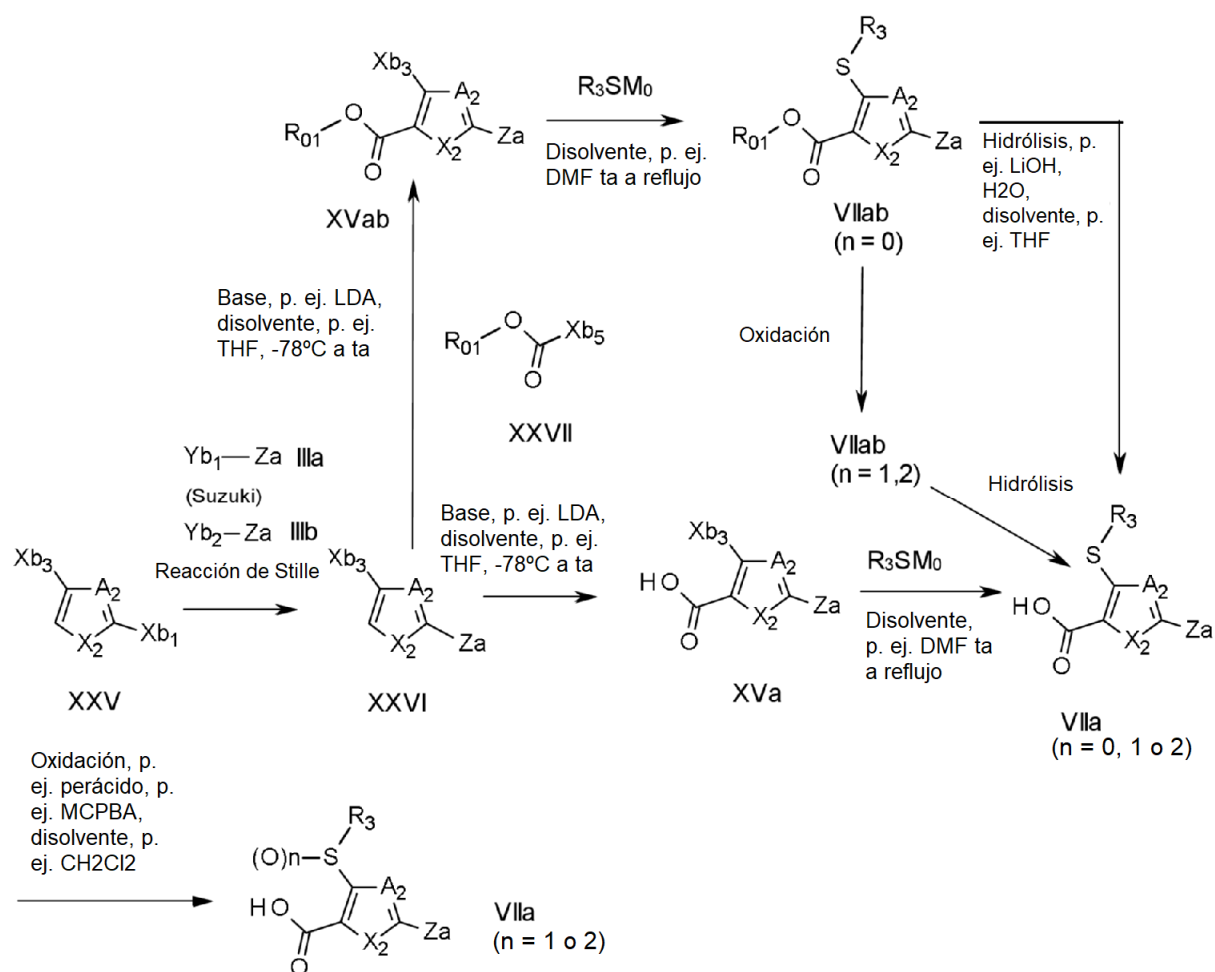
alcalinotérreo, tal como hidróxido de litio, en una mezcla de agua y un disolvente miscible con agua, tal como HTF o acetona, para dar compuestos de fórmula XVIIIaa. Los compuestos de fórmula XVIIIaa pueden oxidarse en los compuestos de fórmula XVIIIab ($n = 1$, es decir, sulfóxidos) o XVIIIac ($n = 2$, es decir, sulfonas) mediante métodos conocidos por los expertos en la materia y descritos por ejemplo en el esquema 11. Como alternativa, los compuestos de fórmula XXIVaa pueden oxidarse en primer lugar en los compuestos de fórmula XXIVab (sulfóxidos) o XXIVac (sulfonas) y estos a su vez se hidrolizan posteriormente en los compuestos de fórmula XVIIIab (sulfóxidos) o XVIIIac (sulfonas), respectivamente. Los intermediarios de fórmula VIIa pueden prepararse (como se muestra en el esquema 16) a partir de los compuestos de fórmula VIIab, en donde A_2 , R_3 , X_2 y X_{b1} , son como se han definido previamente, R_{01} es alquilo C_1 - C_4 y n es 0, 1 o 2, mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante tratamiento con una base de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido de litio, típicamente en agua con una cantidad suficiente de disolvente orgánico miscible, por ejemplo, THF o acetona, para disolver compuestos de fórmula VIIab. Los compuestos VIIab pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki, que implica, por ejemplo, hacer reaccionar compuestos de fórmula XXIVa, XXIVb o XXIVc (preferentemente XXIVc), en donde X_{b1} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, con compuestos de fórmula IIIa1, en donde Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado del boro, como por ejemplo $B(OH)_2$ o $B(OR_{b1})_2$ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquilo C_1 - C_4 o los dos grupos OR_{b1} pueden formar, junto con el átomo de boro, un anillo de cinco miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol. La reacción puede estar catalizada por un catalizador a base de paladio, por ejemplo, *tetrakis*(trifenilfosfina)-paladio o (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaldio-diclorometano (complejo 1:1), en presencia de una base, como carbonato de sodio o fluoruro de sodio, en un disolvente o una mezcla de disolventes, como, por ejemplo, una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua o de dioxano y agua, preferentemente en atmósfera inerte. La temperatura de reacción puede variar, preferentemente, de temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Las reacciones de Suzuki de este tipo son muy conocidas por los expertos en la materia y han sido objeto de revisiones, por ejemplo, en *J.Orgmet. Chem.* 576, **1999**, 147-168.

Esquema 16:



Como alternativa (como se ha mostrado anteriormente en el esquema 16) los compuestos de fórmula VIIab pueden prepararse mediante una reacción de Stille de los compuestos de fórmula IIIb1, en donde Y_{b2} es un derivado de trialkylestaño, preferentemente tri-*n*-butil estaño, con compuestos de fórmula XXIV. Dichas reacciones de Stille se llevan a cabo normalmente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0) o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio-diclorometano (complejo 1:1), en un disolvente inerte, tal como DMF, acetonitrilo o dioxano, opcionalmente en presencia de un aditivo, tal como fluoruro de cesio o cloruro de litio y opcionalmente, en presencia de un catalizador adicional, por ejemplo yoduro de cobre(I). Dichos acoplamientos de Stille son también muy conocidos por los expertos en la materia y se han descrito en, por ejemplo, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8601-8604, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5599-5602 y *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1132-1136. Los intermediarios VIIa, VIIab y XVa pueden prepararse como se muestra en el esquema 17:

Esquema 17:



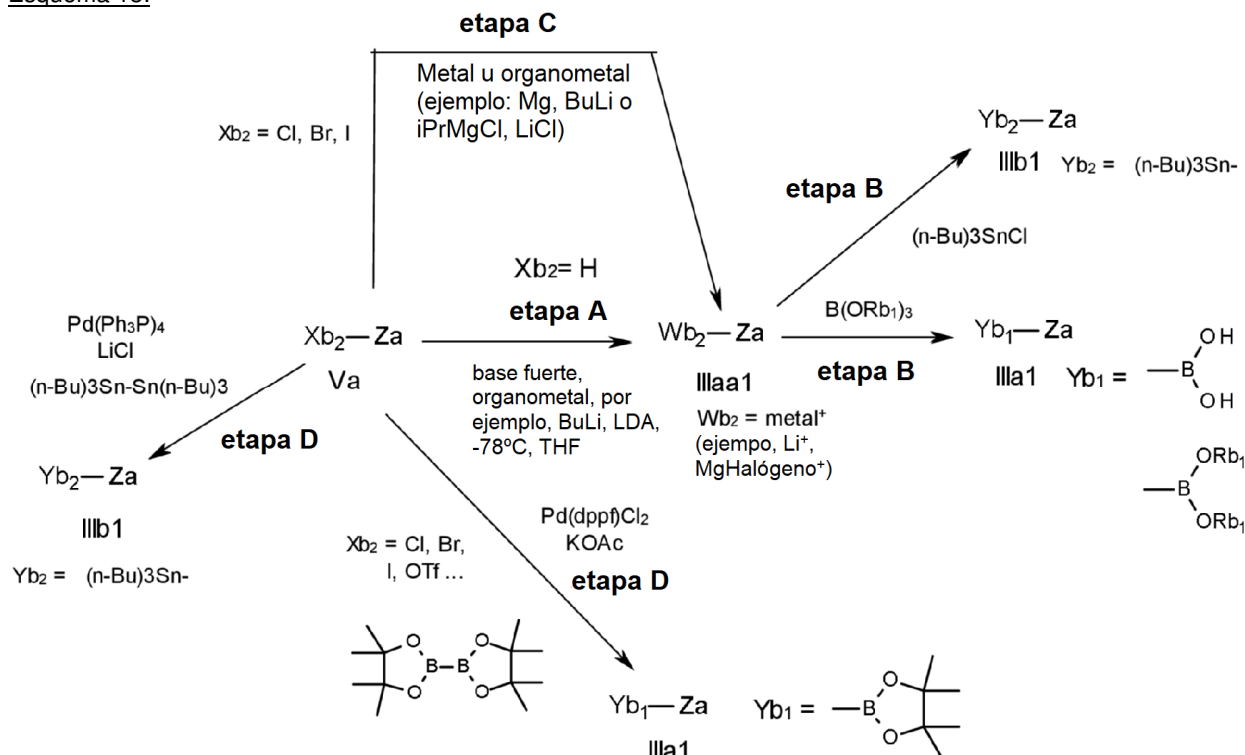
Como se muestra en el esquema 17, puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula XXV, en donde Xb_3 y Xb_1 son como se han definido previamente, con un ácido borónico o un éster de boronato de fórmula IIIa1 en condiciones de Suzuki o con un compuesto de fórmula IIIb en condiciones de Stille, como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, en el esquema 1, para dar los compuestos de fórmula XXVI, en donde A_2 , X_2 y Za son como se describen en la fórmula I y Xb_3 es un grupo saliente, tal como flúor, cloro, bromo o yodo. Los compuestos de fórmula XXVI pueden desprotonarse con una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente inerte, tal como éter o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78°C a ta y el anión formado se inactiva con dióxido de carbono para dar los ácidos carboxílicos de fórmula XVa, en donde A_2 y X_2 y Za son como se han descrito en la fórmula I. Como alternativa, el anión puede inactivarse con un electrófilo de fórmula XXVII, en donde Xb_5 es un grupo saliente, tal como halógeno o metoxi, R_{O1} es alquilo C_1 - C_4 en un disolvente inerte, tal como éter o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78°C – temperatura ambiente, para dar los compuestos de fórmula XVab, donde los sustituyentes son como se han descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula XVa pueden usarse directamente como intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula I o convertirse en los compuestos de fórmula VIIa mediante tratamiento con $MoSR_3$ y posterior oxidación, como se ha descrito anteriormente. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula VIIb pueden obtenerse de un modo similar al descrito en los esquemas 15, 16 y 17 para los compuestos de fórmula VIIa.

Se encuentra disponible comercialmente un gran número de compuestos de fórmula Va y Vb o pueden prepararse por los expertos en la materia. Pueden usarse muchas transformaciones químicas, también muy conocidas por los expertos en la materia, para obtener derivados de ácido borónico de fórmula IIIa1, partiendo materiales de partida diversos y fácilmente disponibles, como por ejemplo, solo por citar algunos (esquema 18), abstracción de hidrógeno en un compuesto heteroaromático de fórmula Va, en donde Xb_2 es hidrógeno, con una base fuerte (etapa A), como butil litio o diisopropilamida de litio o (i -PrMgCl, LiCl), seguido de reacción del intermedio metalado de la fórmula IIIaa1, en donde Wb_2 es un metal, tal como Li^+ o $MgCl^+$ por ejemplo, con, por ejemplo, un borato de trialquilo (etapa B, para dar IIIa1) o un cloruro de tri- n -butil estaño (etapa B, para dar IIIb1). Otra forma de obtener un intermedio de organometal de las fórmulas IIIa1 es mediante intercambio de metal-halógeno del compuesto de fórmula Va con una especie organometálica (etapa C), usando, por ejemplo, butil litio o un compuesto de organomagnesio o metalación directa con un metal, como magnesio.

La introducción de un grupo funcional pinacolborato mediante una reacción catalizada por paladio con bispinacol diborano o hexa- n -butildiastannano (para dar IIIb1), en un compuesto de fórmula Va, en donde Xb_2 es halógeno, es

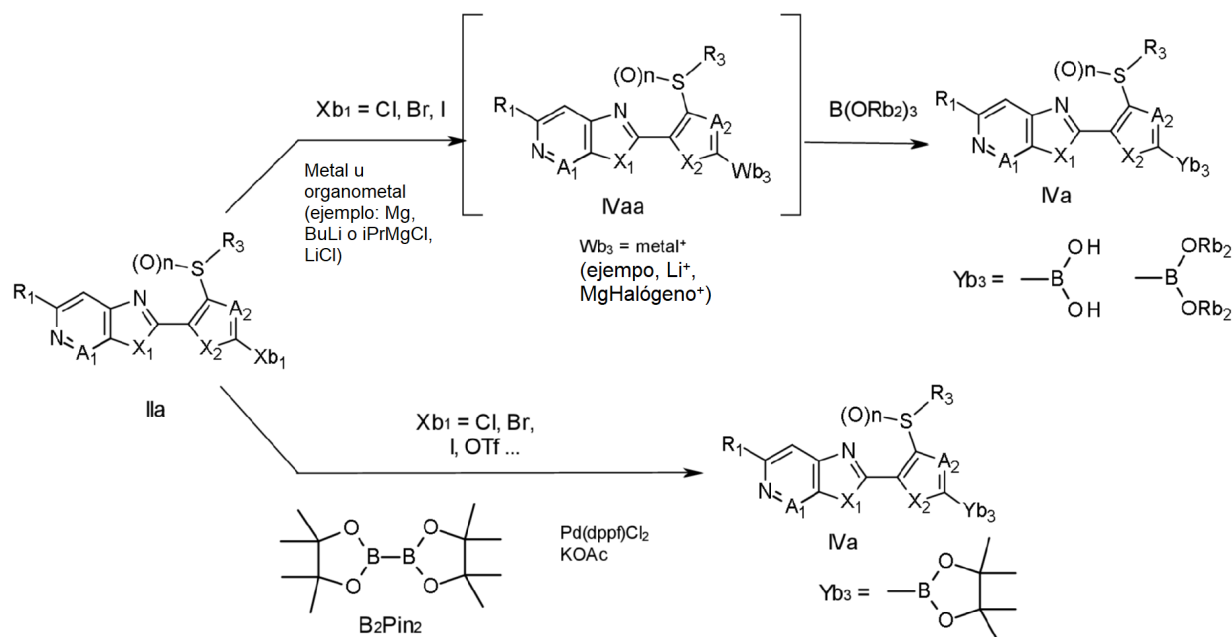
otra estrategia común (esquema 18, etapa D). En los compuestos de fórmula IIIa1 en el esquema 18, Za tiene los valores definidos para la fórmula I. Una persona experta en la materia será capaz de seleccionar un método de preparación adecuado para obtener compuestos de fórmula IIIa1 (y IIIb1) dependiendo de los valores de Za (y Zb). La química se ilustra en el esquema 18 solo para compuestos de fórmula IIIa1 y IIIb1, pero los expertos en la materia apreciarán que puede aplicarse exactamente la misma química para formar compuestos de fórmula IIIa2 y IIIb2 a partir de compuestos de fórmula Vb usando exactamente las mismas estrategias.

Esquema 18:



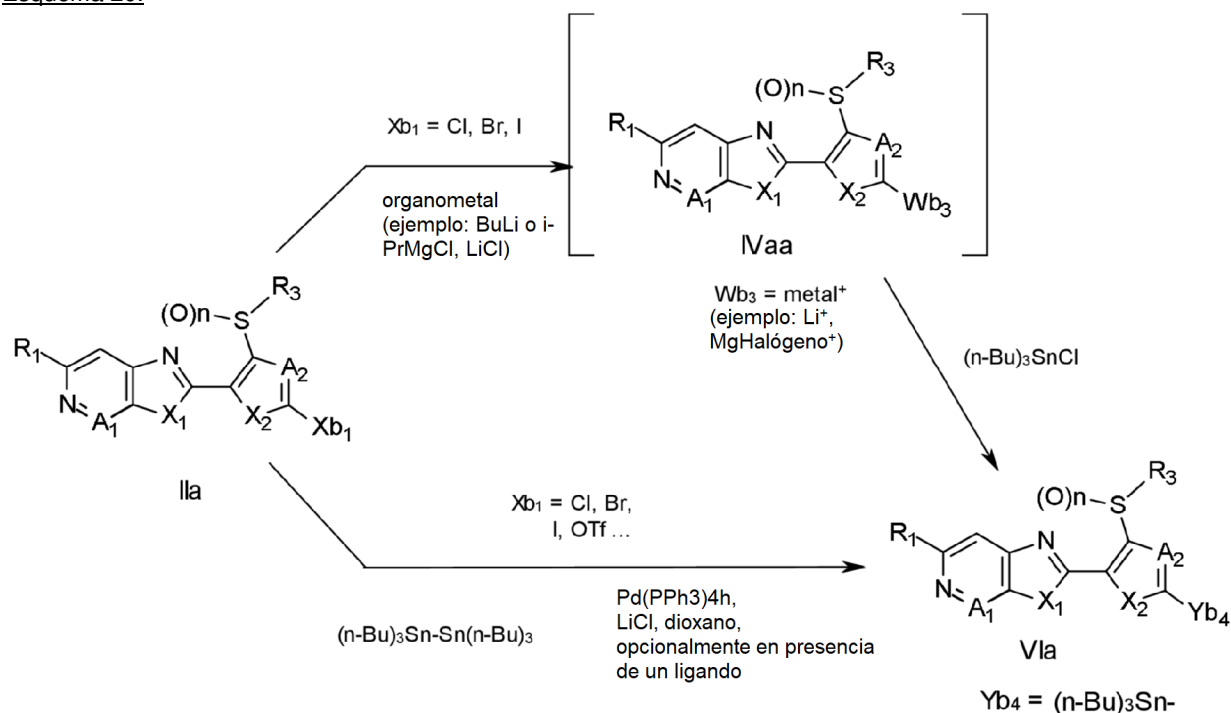
Los compuestos de fórmula IVa, en donde A_1 , X_1 , A_2 , X_2 , R_1 , R_3 y n son como se describen en la fórmula I, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IIa (esquema 19), en donde A_1 , X_1 , A_2 , X_2 , R_1 , R_3 y n son como se describen en la fórmula I. Por lo tanto, los compuestos de fórmula IIa, en donde Xb_1 es cloro, bromo o yodo, pueden tratarse con una especie organometálica como, por ejemplo, butil litio o un compuesto de organomagnesio, para generar un compuesto intermedio de fórmula IVaa, en donde Wb_3 es como se define en el esquema, mediante intercambio de metal-halógeno. Esta reacción se realiza preferentemente en un disolvente aprótico anhidro, tal como THF, a baja temperatura (entre -120°C y 0°C), preferentemente entre -110°C y -60°C). El compuesto intermedio organometálico de fórmula IVaa preferentemente se convierte directamente en un compuesto de fórmula IVa mediante reacción con un compuesto de boronato $B(OR_{b2})_3$, en donde R_{b2} es un grupo alquilo $C_1\text{-}C_4$. Dependiendo de la naturaleza del boronato, las condiciones de tratamiento de la reacción y las condiciones de elaboración, puede formarse el ácido borónico IVa, en donde Yb_3 es $-\text{B}(\text{OH})_2$ o un boronato de dialquilo IV, en donde Yb_3 es $-\text{B}(\text{OR}_{b2})_2$. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de fórmula IVb pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula IIb exactamente de la misma manera.

Esquema 19:

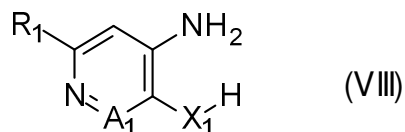


La introducción de un grupo funcional de borato de pinacol mediante una reacción catalizada por paladio con diborano de bispinacol en el compuesto de fórmula IIa, en donde Xb1 es cloro, bromo, yodo o triflato es otra estrategia común (esquema 19). En los compuestos de fórmula IIa en el esquema 19, A₁, X₁, A₂, X₂, R₁, R₃ y n tienen los valores definidos para la fórmula I y Xb1 es cloro, bromo, flúor, yodo o triflato. Un experto en la materia será capaz de seleccionar un método de preparación adecuado para obtener compuestos de fórmula IVa a partir de IIa dependiendo de los valores de A₁, X₁, A₂, X₂, R₁, R₃ y n. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de fórmula IVb que contienen un grupo funcional de borato de pinacol pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula IIb de un modo análogo. Pueden aplicarse métodos de preparación muy similares descritos en el esquema 19 para la síntesis de los intermedios de la fórmula VIa y VIb, pero en este caso, en lugar de usar compuestos borónicos, por ejemplo, de fórmula B(OR_{b2})₃, los expertos en la materia sabrán usar un compuesto de estaño de fórmula (n-butil)₃SnCl (como se describe, por ejemplo, en *Eu. J. Chem.*, 4098-4104, 20, **2014**) o en lugar de bispinacol diborano, hexabutildiestaño (como se describe en, por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea 2749561, **2014**). Esto se ilustra para el compuesto VIa en el esquema 20.

Esquema 20.

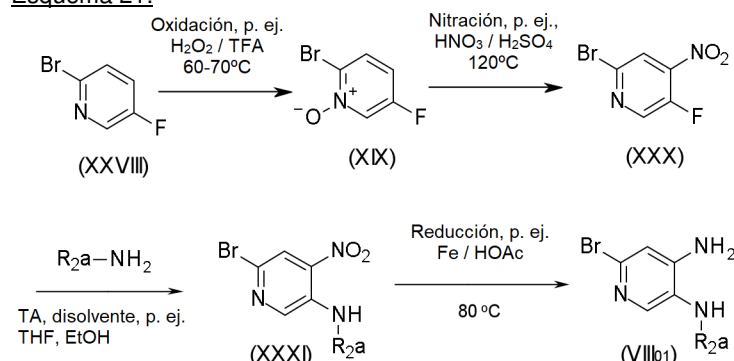


Se conocen intermedios de fórmula VIII y VIIIa o pueden prepararse por los expertos en la materia o usando síntesis análogas a las descritas anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VIII,



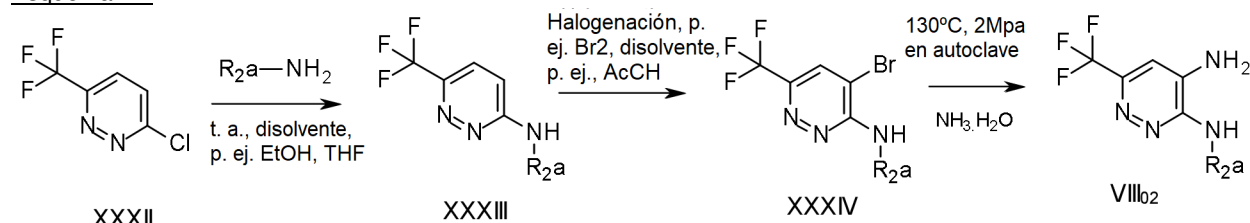
en donde R₁ es halógeno, preferentemente bromo y X₁ es NR_{2a}, en donde R_{2a} es alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, pueden prepararse mediante los métodos mostrados, por ejemplo, en el esquema 21

Esquema 21:

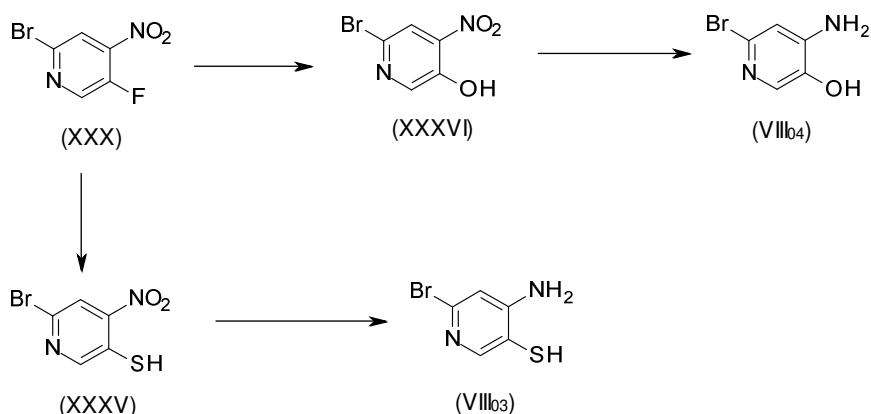


En el esquema 21, se oxida un compuesto de fórmula (XXVIII) en un compuesto de fórmula XIX mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético y similares. Los compuestos de fórmula XIX pueden nitrarse mediante métodos descritos, por ejemplo, en *"Nitro Compounds, Aromatic"* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim para dar los compuestos de fórmula XXX. Los compuestos de fórmula XXX pueden convertirse en los compuestos de fórmula XXXI mediante tratamiento con un compuesto de fórmula R_{2a}-NH₂, en donde R_{2a} es alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. La reacción en general se realiza en presencia de un disolvente, tal como THF, éter dimetilico de etilenglicol, éter terc-butilmetílico y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; disolventes polares apróticos tales como DMF, NMP y DMSO; y mezclas de los mismos. La temperatura de reacción de la reacción está generalmente en un intervalo de -80°C a 50°C. Los productos de fórmula XXXI, pueden reducirse en compuestos de fórmula XVIII₀₁ mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo con un metal en medio ácido, por ejemplo Fe en ácido acético o ácido clorhídrico. Dichas reducciones de grupos NO₂ se han descrito, por ejemplo, en *Org. Synth.; Coll. Vol. 5: 346, 1973*. Los compuestos de fórmula VIII, en donde X₁ es NR₂, A₁ es CH y R₁ es trifluorometilo se han descrito en el documento WO 2015/000715. Los compuestos de fórmula VIIIa se han descrito en los documentos WO 2014/148451 y WO 2014/142292. En el esquema 22 se muestra una síntesis mejorada de los compuestos de fórmula VIIIa₀₁ y de los compuestos VIII₀₂; el tratamiento de los compuestos de fórmula XXXII con compuestos de fórmula R_{2a}-NH₂, en donde R_{2a} es como se ha definido anteriormente, en un disolvente inerte, tal como THF o EtOH, da lugar a los compuestos de fórmula XXXIII. La halogenación de los compuestos de fórmula XXXIII con, por ejemplo, bromo en acetonitrilo, da lugar a compuestos de fórmula XXXIV. El bromo en los compuestos de fórmula XXXIV puede sustituirse con amoniaco a temperaturas entre 100-150°C a una presión de 2 MPa, como se describe en el esquema 22.

Esquema 22:



Esquema 23:



El compuesto de fórmula VIII en donde X_1 es SH (es decir, compuestos de fórmula VIII₀₃) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXX (esquema 23) con un agente de sulfatación. Los ejemplos del agente de sulfatación para su uso en la reacción incluyen sulfuro de sodio, 9-hidrato de sulfuro de sodio y tiourea. La reacción puede realizarse en presencia de una base. Los ejemplos de la base para su uso en la reacción incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de tripotasio; y bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina. La reacción en general se realiza en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen agua; alcoholes, tales como metanol y etanol; éteres, tales como THF, dimetiléter de etilenglicol, éter terc-butilmetílico y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno; nitrilos, tales como acetonitrilo; disolventes apróticos polares, tales como DMF, NMP y DMSO; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético; y mezclas de los mismos. Se han descrito reacciones similares en la bibliografía (véase el documento WO 2010/055004). La reducción del grupo nitro en el compuesto XXXV, como se describe en el esquema 21, da lugar a compuestos de fórmula VIII₀₃. De un modo similar, los compuestos de fórmula VIII en donde X_1 es OH (es decir, compuestos de fórmula VIII₀₄), pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXX mediante tratamiento con una base acuosa, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio, en condiciones conocidas por los expertos en la materia. Posteriormente, puede reducirse el grupo nitro en los compuestos XXXVI proporcionando compuestos de fórmula VIII₀₄ usando, por ejemplo Fe en ácido acético o ácido clorhídrico, como se describe en el esquema 21.

Para preparar todos los demás compuestos de fórmula (I) funcionalizados de acuerdo con las definiciones de la fórmula I, existe un gran número de métodos convencionales adecuados, por ejemplo, alquilación, halogenación, acilación, amidación, oximación, oxidación y reducción, la elección de los métodos de preparación que son adecuados dependiendo de las propiedades (reactividad) de los sustituyentes en los intermedios.

Los reactivos pueden hacerse reaccionar en presencia de una base. Los ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, hidruros de metal alcalino o metal alcalinotérreo, amidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo, alcóxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, acetatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, dialquilamidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo o alquilsililamidas de metal alcalino o metal alcalinotérreo, alquilaminas, alquilendiaminas, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas libres o N-alquiladas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Los ejemplos que pueden mencionarse son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, *tert*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los reactivos pueden hacerse reaccionar entre sí tal cual, es decir, sin añadir un disolvente o diluyente. En la mayoría de casos, sin embargo, es ventajoso añadir un disolvente o diluyente inerte o una mezcla de estos. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, las bases que se emplean en exceso, tales como trietilamina, piridina, N-metilmorfolina o N,N-dietilanilina, también pueden actuar como disolventes o diluyentes.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente a un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente +140°C, preferentemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente +100°C, en muchos casos, en el intervalo entre temperatura ambiente y aproximadamente +80°C.

Un compuesto de fórmula I puede convertirse de un modo en sí conocido en otro compuesto de fórmula I reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de partida de fórmula I del modo habitual por otro sustituyente o sustituyentes de acuerdo con la invención.

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y los materiales de partida que son adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, en una etapa de reacción reemplazar solamente un sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o puede reemplazarse una pluralidad de sustituyentes por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en la misma etapa de reacción.

Pueden prepararse sales de los compuestos de fórmula I de un modo en sí conocido. Por lo tanto, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I mediante tratamiento con un ácido adecuado o un

reactivo intercambiador iónico y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.

Las sales de compuestos de fórmula I pueden convertirse de la manera habitual en los compuestos I libres, sales de adición de ácidos, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo intercambiador de iones y sales con bases, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.

Las sales de compuestos de fórmula I pueden convertirse de una manera conocida en sí en otras sales de compuestos de fórmula I, sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento de una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato con una sal metálica adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo, con acetato de plata, en un disolvente adecuado en el que una sal inorgánica que forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y por tanto se precipita de la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento o de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula I, que tienen propiedades de formación de sal, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

Los compuestos de fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de estos, por ejemplo, en forma de isómeros puros, tales como enantiómeros y/o diastereómeros o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo de la cantidad, configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que existen en la molécula y/o dependiendo de la configuración de dobles enlaces no aromáticos que existen en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles y debe entenderse en cada caso en este sentido anteriormente y a continuación en la presente, incluso cuando no se mencionen los detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

Las mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que se pueden obtener dependiendo de qué materiales de partida y procedimientos se hayan elegido, se pueden separar de forma conocida en los diastereómeros puros o racematos basándose en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.

Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de manera similar pueden resolverse en los antipodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, a través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona quirales, en que solo un enantiómero está en forma de complejo, o por conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato de carácter básico del producto final con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, alcanfor, ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo, ácido alcanforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada basándose en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereoisómeros, a partir de los que se puede liberar el enantiómero deseado mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes de carácter básico.

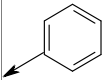
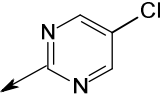
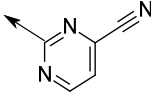
Pueden obtenerse diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solo separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos de síntesis diastereoselectivos o enantioselectivos en general conocidos, por ejemplo, llevando a cabo el proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida de una estereoquímica adecuada.

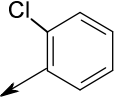
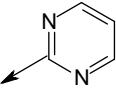
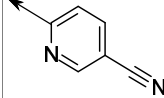
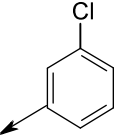
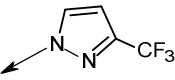
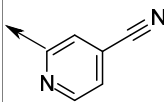
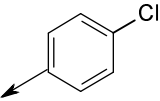
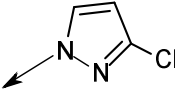
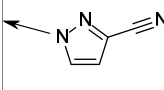
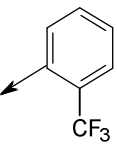
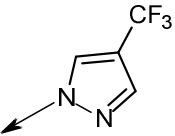
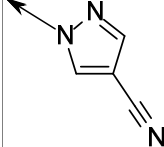
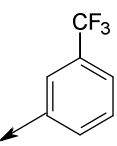
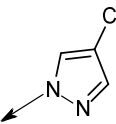
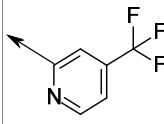
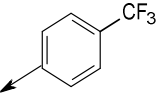
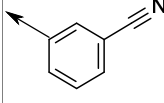
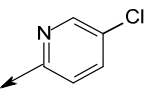
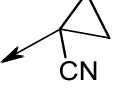
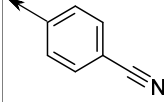
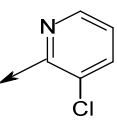
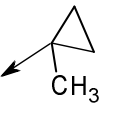
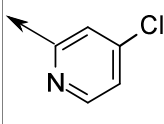
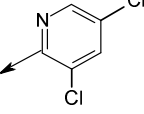
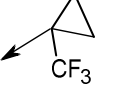
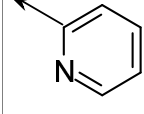
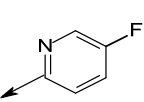
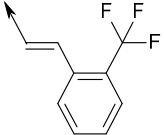
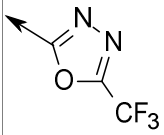
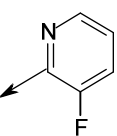
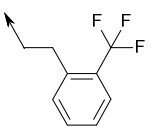
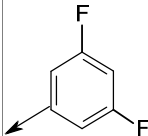
Pueden prepararse N-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H_2O_2 /urea en presencia de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético. Dichas oxidaciones se conocen de las referencias, por ejemplo, de *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2561 o el documento WO 2000/15615. Resulta ventajoso aislar o sintetizar, en cada caso, el isómero más eficaz biológicamente, por ejemplo, enantiómero o diastereómero o mezcla de isómeros, por ejemplo, mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros, en caso de que los componentes individuales tengan una actividad biológica diferente.

Los compuestos de fórmula I y, cuando sea adecuado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, en caso de que sea adecuado, también pueden obtenerse en forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo, aquellos que pueden haberse usado para la cristalización de compuestos que están presentes en forma sólida.

Los compuestos de acuerdo con las siguientes tablas 1 a 38 que figuran a continuación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la invención y mostrar compuestos preferidos de fórmula I. "Ph" representa el grupo fenilo. Los radicales libres representan grupos metilo.

Tabla X: Esta tabla divulga las 42 denominaciones de sustituyentes X.001 a X.042 para las fórmulas (Iaa), (Iab), (Iac), (Iad), (Iae) y (Iaf) que se divulgan después de la tabla X. La flecha indica el punto de unión del sustituyente al heterociclo de 5 miembros. Los sustituyentes que no son derivados de fenilo se divulgan a modo de referencia.

Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx
X.001		X.015		X.029	

Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx
X.002		X.016		X.030	
X.003		X.017		X.031	
X.004		X.018		X.032	
X.005		X.019		X.033	
X.006		X.020		X.034	
X.007		X.021		X.035	
X.008		X.022		X.036	
X.009		X.023		X.037	
X.010		X.024		X.038	
X.011		X.025		X.039	
X.012		X.026		X.040	

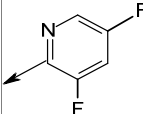
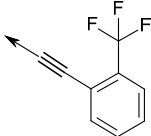
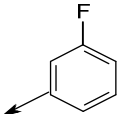
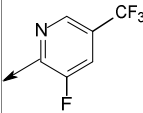
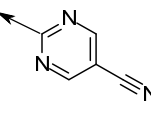
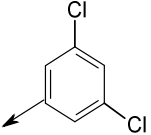
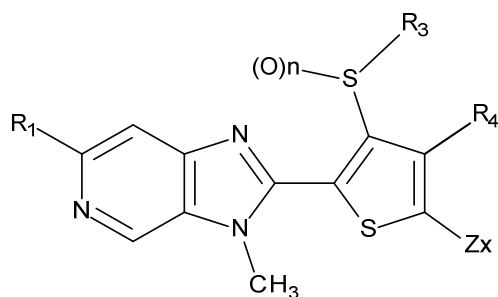
Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx	Comp. n.º	Zx
X.013		X.027		X.041	
X.014		X.028		X.042	

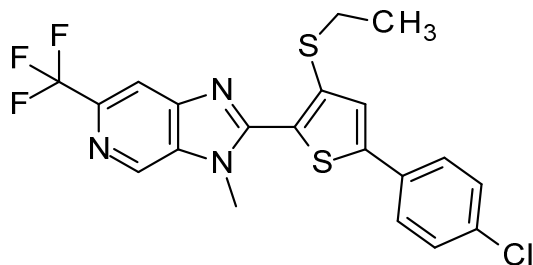
Tabla 1:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 1.001 a 1.042 de la fórmula (Iaa):



(Iaa)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se define en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 1.004 tiene la siguiente estructura:



(1.004).

Tabla 2:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 2.001 a 2.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 3:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 3.001 a 3.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 4:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 4.001 a 4.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 5:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 5.001 a 5.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es OCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 6:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 6.001 a 6.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es OCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 7:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 7.001 a 7.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 8:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 8.001 a 8.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 9:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 9.001 a 9.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es SOCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 10:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 10.001 a 10.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es SOCF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 11:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 11.001 a 11.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es SO₂CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 12:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 12.001 a 12.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es SO₂CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 13:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 13.001 a 13.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es Br, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 14:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 14.001 a 14.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2, y R₁ es Br, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 15:

Esta tabla divulga 1 compuesto 15.001 de la fórmula (Iaa):

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo, R₄ es Cl y Zx es como se ha definido en la línea X.004 en la tabla X.

Tabla 16:

Esta tabla divulga 1 compuesto 16.001 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo, R₄ es Cl y Zx es como se ha definido en la línea X.004 en la tabla X.

Tabla 17:

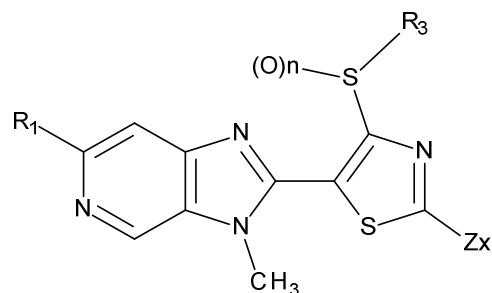
Esta tabla divulga los 42 compuestos 17.001 a 17.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 0 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 18:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 18.001 a 18.042 de la fórmula (Iaa) en donde n es 2 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo, R₄ es hidrógeno y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

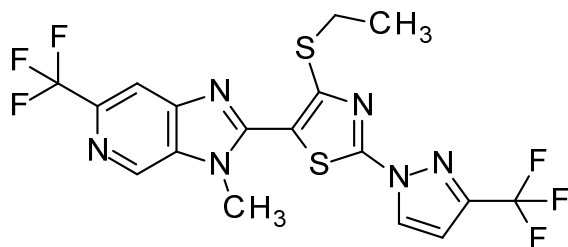
Tabla 19:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 19.001 a 19.042 de la fórmula (Iab):



(Iab)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₁ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 19.017 tiene la siguiente estructura:



(19.017)

Tabla 20:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 20.001 a 20.042 de la fórmula (Iab) en donde n es 2 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 21:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 21.001 a 21.042 de la fórmula (Iab) en donde n es 0 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 22:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 22.001 a 22.042 de la fórmula (Iab) en donde n es 2 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 23:

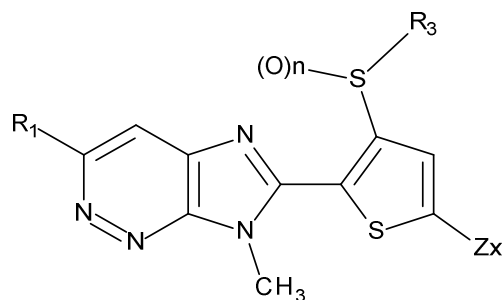
Esta tabla divulga los 42 compuestos 23.001 a 23.042 de la fórmula (lab) en donde n es 0 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 24:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 24.001 a 24.042 de la fórmula (lab) en donde n es 2 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 25:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 25.001 a 25.042 de la fórmula (lac):



(lac)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 25.021 tiene la siguiente estructura:

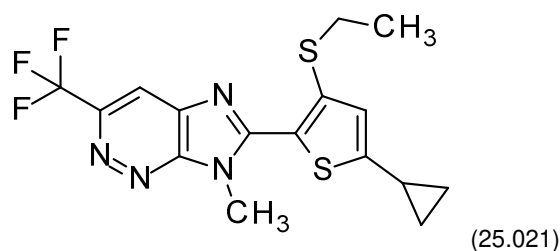


Tabla 26:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 26.001 a 26.042 de la fórmula (lac) en donde n es 2 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 27:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 27.001 a 27.042 de la fórmula (lac) en donde n es 0 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 28:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 28.001 a 28.042 de la fórmula (lac) en donde n es 2 y R₁ es CF₂CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 29:

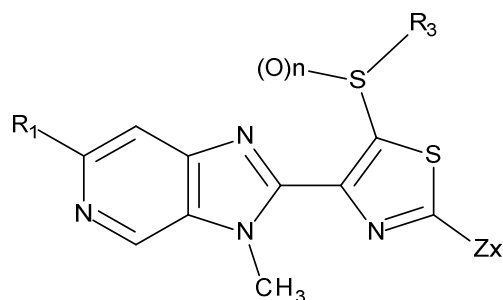
Esta tabla divulga los 42 compuestos 29.001 a 29.042 de la fórmula (lac) en donde n es 0 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 30:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 30.001 a 30.042 de la fórmula (lac) en donde n es 2 y R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

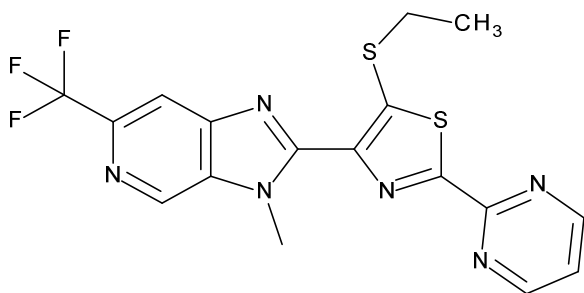
Tabla 31:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 31.001 a 31.042 de fórmula (lad):



(lad)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 31.016 tiene la siguiente estructura:



(31.016)

Tabla 32:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 32.001 a 32.042 de la fórmula (lad) en donde n es 2, R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 33:

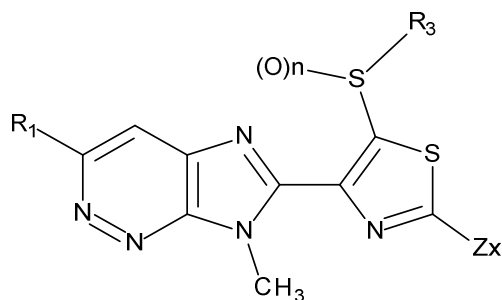
Esta tabla divulga los 42 compuestos 33.001 a 33.042 de la fórmula (lad) en donde n es 0, R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

Tabla 34:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 34.001 a 34.042 de la fórmula (lad) en donde n es 2, R₁ es SCF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

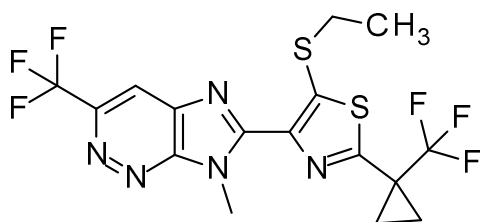
Tabla 35:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 35.001 a 35.042 de la fórmula (lae):



(lae)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 35.024 tiene la siguiente estructura:



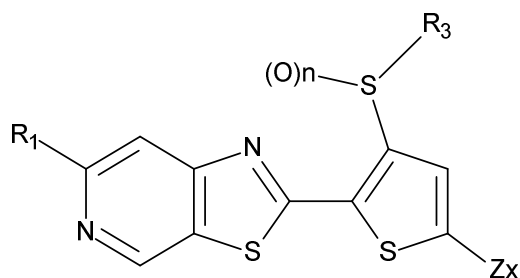
(35.024)

Tabla 36:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 36.001 a 36.042 de la fórmula (lae) en donde n es 2, R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

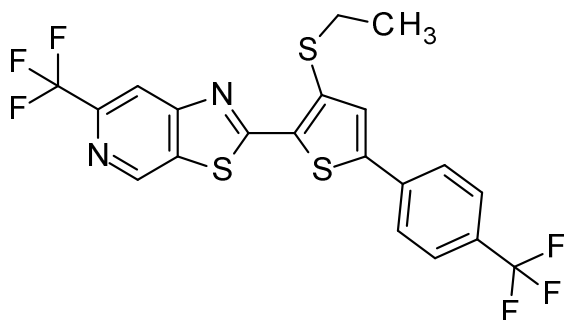
Tabla 37:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 37.001 a 37.042 de la fórmula (laf):



(Iaf)

en donde n es 0 y R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto 37.007 tiene la siguiente estructura:



(37.007)

Tabla 38:

Esta tabla divulga los 42 compuestos 38.001 a 38.042 de la fórmula (Iaf) en donde n es 2, R₁ es CF₃, R₃ es etilo y Zx es como se ha definido en las líneas X.001-X.042 en la tabla X.

- Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son principios activos valiosos desde el punto de vista preventivo y/o curativo en el campo del control de plagas, incluso a bajas tasas de aplicación, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan contra fases de desarrollo individuales o contra todas las fases de desarrollo de plagas de animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden *Acarina*. La actividad insecticida o acaricida de los principios activos de acuerdo con la invención puede manifestarse directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o solo después de que haya transcurrido un tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una tasa de oviposición y/o incubación reducida.
- Los ejemplos de las plagas animales anteriormente mencionadas son:
- del orden *Acarina*, por ejemplo,
Acalitus spp., *Aculus* spp., *Acaricalus* spp., *Aceria* spp., *Acarus* siro, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia* spp., *Calipitimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Dermatophagoides* spp., *Eotetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Olygonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Polyphagotarsonus* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Phytonemus* spp., *Polyphagotarsonemus* spp., *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Steneotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp.;
- del orden *Anoplura*, por ejemplo,
Haematopinus spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Pemphigus* spp. y *Phylloxera* spp.;
- del orden *Coleoptera*, por ejemplo,
Agriotes spp., *Amphimallon majale*, *Anomala orientalis*, *Anthonomus* spp., *Aphodius* spp., *Astylus atomaculatus*, *Ataenius* spp., *Atomaria linearis*, *Chaetocnema tibialis*, *Ceratomyia* spp., *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Cotinis nitida*, *Curculio* spp., *Cyclocephala* spp., *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Diloboderus abderus*, *Epilachna* spp., *Eremnus* spp., *Heteronychus arator*, *Hypothenemus hampei*, *Lagria villosa*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus* spp., *Liogenys* spp., *Maecolaspis* spp., *Maladera castanea*, *Megascelis* spp., *Melighetes aeneus*, *Melolontha* spp., *Myochrous armatus*, *Oryzaephilus* spp., *Otiorhynchus* spp., *Phyllophaga* spp., *Phlyctinus* spp., *Popillia* spp., *Psylliodes* spp., *Rhyssomatus aubtilis*, *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*, *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Somaticus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus subsignatus*, *Tenebrio* spp., *Tribolium* spp. y *Trogoderma* spp.;
- del orden *Diptera*, por ejemplo,
Aedes spp., *Anopheles* spp., *Antherigona soccata*, *Bactrocea oleae*, *Bibio hortulanus*, *Bradysia* spp., *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis* spp., *Chrysomyia* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus* spp., *Delia* spp., *Drosophila melanogaster*, *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Geomyza tripunctata*, *Glossina* spp., *Hypoderma* spp., *Hyppobosca*

- spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Melanagromyza* spp., *Musca* spp., *Oestrus* spp., *Orseolia* spp., *Oscinella* frit, *Pegomyia* hyoscyami, *Phorbia* spp., *Rhagoletis* spp., *Rivelia* quadrifasciata, *Scatella* spp., *Sciara* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp. y *Tipula* spp.;
- del orden *Hemiptera*, por ejemplo,
- 5 *Acanthocoris* scabrator, *Acrosternum* spp., *Adelphocoris* lineolatus, *Amblypelta* nitida, *Bathycoelia* thalassina, *Blissus* spp., *Cimex* spp., *Clavigralla* tomentosicollis, *Creontiades* spp., *Distantiella* theobroma, *Dichelops* furcatus, *Dysdercus* spp., *Edessa* spp., *Euchistus* spp., *Eurydema* pulchrum, *Eurygaster* spp., *Halyomorpha* halys, *Horcias* nobilellus, *Leptocoris* spp., *Lygus* spp., *Margarodes* spp., *Murgantia* histrionic, *Neomegalotomus* spp., *Nesidiocoris* tenuis, *Nezara* spp., *Nysius* simulans, *Oebalus* insularis, *Piesma* spp., *Piezodorus* spp., *Rhodnius* spp., *Sahlbergella* singularis,
- 10 *Scaptocoris* castanea, *Scotinophara* spp., *Thyanta* spp., *Triatoma* spp., *Vatiga* illudens;
- Acyrtosium* pisum, *Adalges* spp., *Agalliana* ensigera, *Agonoscena* targionii, *Aleurodicus* spp., *Aleurocanthus* spp., *Aleulobus* barodensis, *Aleurothrixus* floccosus, *Aleyrodes* brassicae, *Amarasca* biguttula, *Amritodus* atkinsoni, *Aonidiella* spp., *Aphididae*, *Aphis* spp., *Aspidiotus* spp., *Aulacorthum* solani, *Bactericera* cockerelli, *Bemisia* spp., *Brachycaudus* spp., *Brevicoryne* brassicae, *Cacopsylla* spp., *Cavariella* aegopodii Scop., *Ceroplaster* spp.,
- 15 *Chrysomphalus* anidum, *Chrysomphalus* dictyospermi, *Cicadella* spp., *Cofana* spectra, *Cryptomyzus* spp., *Cicadulina* spp., *Coccus* hesperidum, *Dalbulus* maidis, *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* citri, *Diuraphis* noxia, *Dysaphis* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* larigerum, *Erythroneura* spp., *Gascardia* spp., *Glycaspis* brimblecombei, *Hyadaphis* pseudobrassicae, *Hyalopterus* spp., *Hyperomyzus* pallidus, *Idioscopus* clypealis, *Jacobiasca* lybica, *Laodelphax* spp., *Lecanium* corni, *Lepidosaphes* spp., *Lopaphis* erysimi, *Lyogenys* maidis, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva* spp., *Metcalfa* pruinosa, *Metopolophium* dirhodum, *Myndus* crudus, *Myzus* spp., *Neotoxoptera* sp, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata* spp., *Nippolachnus* piri Mats, *Odonaspis* ruthae, *Oregma* lanigera Zehnter, *Parabemisia* myricae, *Paratrioza* cockerelli, *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus* maidis, *Perkinsiella* spp., *Phorodon* humuli, *Phylloxera* spp., *Planococcus* spp., *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudococcus* spp., *Pseudatomoscelis* seriatus, *Psylla* spp., *Pulvinaria* aethiopica, *Quadrastipidiotus* spp., *Quesada* gigas, *Recilia* dorsalis, *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoideus* spp.,
- 20 *Schizaphis* spp., *Sitobion* spp., *Sogatella* furcifera, *Spissistilus* festinus, *Tarophagus* Proserpina, *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Tridiscus* sporoboli, *Trionymus* spp., *Trioza* erytrae, *Unaspis* citri, *Zygina* flammigera, *Zyginidia* scutellaris, ;
- 25 del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,
- Acromyrmex*, *Arge* spp., *Atta* spp., *Cephus* spp., *Diprion* spp., *Diprionidae*, *Gilpinia* polytoma, *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium* pharaonis, *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Slenopsis* invicta, *Solenopsis* spp. y *Vespa* spp.;
- 30 del orden *Isoptera*, por ejemplo,
- Coptotermes* spp., *Cornitermes* cumulans, *Incisitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Mastotermes* spp., *Microtermes* spp., *Reticulitermes* spp.; *Solenopsis* geminate
- del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,
- 35 *Acleris* spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp., *Alabama* argillaceae, *Amylois* spp., *Anticarsia* gemmatalis, *Archips* spp., *Argyresthia* spp., *Argyrotaenia* spp., *Autographa* spp., *Bucculatrix* thurberiella, *Busseola* fusca, *Cadra* cautella, *Carposina* nipponensis, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Chrysoteuchia* topiaria, *Clysia* ambiguella, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Colias* lesbia, *Cosmophila* flava, *Crambus* spp., *Crocidolomia* binotalis, *Cryptophlebia* leucotreta, *Cydalima* perspectalis, *Cydia* spp., *Diaphania* perspectalis, *Diatraea* spp., *Diparopsis* castanea, *Earias* spp., *Eldana* saccharina, *Ephestia* spp., *Epinotia* spp., *Estigmene* acrea, *Etiella* zinckinella, *Eucosma* spp., *Eupoecilia* ambiguella, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia* jaculiferia, *Grapholita* spp., *Hedya* nubiferana, *Heliotia* spp., *Hellula* undalis, *Herpetogramma* spp., *Hyphantria* cunea, *Keiferia* lycopersicella, *Lasmopalpus* lignosellus, *Leucoptera* scitella, *Lithocolletis* spp., *Lobesia* botrana, *Loxostege* bifidialis, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma* spp., *Mamestra* brassicae, *Manduca* sexta, *Mythimna* spp., *Noctua* spp., *Operophtera* spp.,
- 40 *Orniodes* indica, *Ostrinia* nubilalis, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis* flammea, *Papaipema* nebris, *Pectinophora* gossypiella, *Perileuoptera* coffeella, *Pseudaletia* unipuncta, *Phthorimaea* operculella, *Pieris* rapae, *Pieris* spp., *Plutella* xylostella, *Prays* spp., *Pseudoplusia* spp., *Rachiplusia* nu, *Richia* albicosta, *Scirpophaga* spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Sylepta* derogate, *Synanthedon* spp., *Thaumetopoea* spp., *Tortrix* spp., *Trichoplusia* ni, *Tuta* absoluta, y *Yponomeuta* spp.;
- 50 del orden *Mallophaga*, por ejemplo,
- Damalinea* spp. y *Trichodectes* spp.;
- del orden *Orthoptera*, por ejemplo,
- Blatta* spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea* maderae, *Locusta* spp., *Neocurtilla* hexadactyla, *Periplaneta* spp., *Scapteriscus* spp., y *Schistocerca* spp.;
- 55 del orden *Psocoptera*, por ejemplo,
- Liposcelis* spp.;
- del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,
- Ceratophyllus* spp., *Ctenocephalides* spp. y *Xenopsylla* cheopis;
- 60 del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,
- Calliothrips* phaseoli, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips* spp., *Parthenothrips* spp., *Scirtothrips* aurantii, *Sericothrips* variabilis, *Taeniothrips* spp., *Thrips* spp.;
- del orden *Thysanura*, por ejemplo, *Lepisma* saccharina.

Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para controlar, es decir, contener o destruir plagas del tipo mencionado anteriormente que se manifiestan en particular en plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en bosques, o en órganos, tales como frutos, flores, follaje, tallos, tubérculos o raíces de dichas plantas y, en algunos casos, incluso los órganos de las plantas que se forman posteriormente se mantienen protegidos contra estas plagas.

Los cultivos diana adecuados son, en particular, cereales tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha tal como remolacha azucarera o forrajera; fruta, por ejemplo, fruta pomácea, fruta con hueso o bayas, tal como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos tales como alubias, lentejas, guisantes o soja; cultivos oleosos tales como colza oleaginosa, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o cacahuete; cucurbitáceas tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibra tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos tales como naranjas, limones, pomelos o tangerinas; hortalizas tales como espinaca, lechuga, espárrago, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos morrones; lauráceas tales como aguacate, canela o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia de los plátanos, plantas productoras de látex y ornamentales.

Los principios activos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para controlar *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Heliothis virescens*, *Myzus persicae*, *Plutella xylostella* y *Spodoptera littoralis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, arroz y soja. Los principios activos de acuerdo con la invención son además especialmente adecuados para controlar *Mamestra* (preferentemente en vegetales), *Cydia pomonella* (preferentemente en manzanas), *Empoasca* (preferentemente en hortalizas, viñedos), *Leptinotarsa* (preferentemente en patatas) y *Chilo suppressalis* (preferentemente en arroz).

En un aspecto adicional, la invención también puede referirse a un método para controlar el daño a la planta y a sus partes por nematodos fitoparásitos (nematodos endoparásitos, semiendoparásitos y ectoparásitos), especialmente nematodos fitoparásitos tales como nematodos noduladores de la raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nematodos de agallas de las semillas, especies de *Anguina*; nematodos del tallo y foliares, especies de *Aphelenchoides*; nematodos de aguijón, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos de anillo, especies de *Criconema*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconema*; nematodos del tallo y del bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de lezna, especies de *Dolichodorus*; nematodos espirales, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de la vaina y de la vaina cuticular, especies de *Hemicyclophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; nematodos de lanza, especies de *Hoploaimus*; falsos nematodos noduladores de la raíz, especies de *Nacobbus*; nematodos de aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos de alfiler, especies de *Pratylenchus*; nematodos de la lesión, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nematodos barrenadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies de *Rotylenchus*; especies de *Scutellonema*; nematodos de raíz rechoncha, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrichodorus*; nematodos atrofiadores, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos daga, especies de *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parásitos de plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

Los compuestos de la invención también pueden tener actividad contra los moluscos. Los ejemplos de estos incluyen, por ejemplo, *Ampullariidae*; *Arion* (*A. ater*, *A. circumscriptus*, *A. hortensis*, *A. rufus*); *Bradybaenidae* (*Bradybaena fruticum*); *Cepaea* (*C. hortensis*, *C. nemoralis*); *Ochlodina*; *Deroceras* (*D. agrestis*, *D. empiricum*, *D. laeve*, *D. reticulatum*); *Discus* (*D. rotundatus*); *Euomphalia*; *Galba* (*G. trunculata*); *Helicella* (*H. itala*, *H. obvia*); *Helicidae* (*Helicigona arbustorum*); *Helicodiscus*; *Helix* (*H. aperta*); *Limax* (*L. cinereoniger*, *L. flavus*, *L. marginatus*, *L. maximus*, *L. tenellus*); *Lymnaea*; *Milax* (*M. gagates*, *M. marginatus*, *M. sowerbyi*); *Opeas*; *Pomacea* (*P. canaliculata*); *Vallonia* y *Zanitoides*.

Debe entenderse que el término "cultivos" incluye también plantas de cultivo que se han transformado de este modo mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que pueden sintetizar una o más toxinas de acción selectiva, tales como las conocidas, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Las toxinas que pueden expresarse por dichas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popilliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis* tales como δ -endotoxinas, p. ej., Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), p. ej., Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A; o proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*,

Xenorhabdus nematophilus; toxinas producidas por animales tales como toxinas de escorpiones, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas vegetales tales como lectinas de guisantes, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serínproteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que inactivan ribosomas (RIP) tales como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroides-UDP-glicosil-transferasa, colesterol-oxidasas, inhibidores de la ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos tales como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención, debe entenderse por δ -endotoxinas, por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 o Cry9C, o proteínas insecticidas vegetativas (Vip), por ejemplo Vip1, Vip2, Vip3 o Vip3A, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de manera recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de estas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Se conocen toxinas tales como los bloqueadores de los canales de sodio o calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina que se produce de forma natural. En dichos remplazos de aminoácidos preferiblemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas no presentes de forma natural en la toxina, tal como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, una secuencia de reconocimiento de cathepsina-G se inserta en una toxina Cry3A (véase el documento WO 03/018810).

Se divulgan ejemplos de dichas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para la preparación de dichas plantas transgénicas son generalmente conocidos para los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se conocen, por ejemplo, de los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas confiere a las plantas tolerancia a insectos dañinos. Dichos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero de forma habitual pertenecen especialmente al grupo de los escarabajos (coleópteros), insectos con dos alas (dípteros) y polillas (lepidópteros).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas y algunas de ellas están comercializadas. Los ejemplos de dichas plantas son: YieldGard® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato amónico); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (GA21, rasgo de tolerancia a glifosato), Agrisure® CB Advantage (Bt11, rasgo del barrenador del maíz (CB)) y Protecta®.

Los ejemplos adicionales de dichos cultivos transgénicos son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* modificado genéticamente que se ha vuelto resistente al ataque del barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha vuelto resistente a insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055, modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de cathepsina-G-proteasa. La preparación de plantas de maíz transgénicas de este tipo se describe en el documento WO 03/018810.

4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.

5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.

6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para que exprese la proteína Cry1F, para conseguir resistencia a determinados insectos lepidópteros, y para que exprese la proteína PAT, para conseguir tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

7. **Maíz NK603 x MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Variedades de maíz híbridas cultivadas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 x MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de la cepa CP4 de *Agrobacterium* sp., que confiere tolerancia al herbicida Roundup®

(contiene glifosato), y también una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis* subesp. *kurstaki*, que proporciona tolerancia a determinados insectos *Lepidoptera*, incluido el barrenador del maíz europeo.

Cultivos transgénicos de plantas resistentes a los insectos se describen también en BATS (Centro para la Bioseguridad y Sustentabilidad, Centro de BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basilea, Suiza) Informe 2003, (<http://bats.ch>).

Debe entenderse que el término "cultivos" también incluye plantas cultivadas que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que pueden sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogenicidad" (PRP, véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225). Se describen ejemplos de dichas sustancias antipatógenas y de plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas sustancias antipatógenas, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los expertos en la materia en general conocen los métodos para producir dichas plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Los cultivos también se pueden modificar para potenciar la resistencia a patógenos fúngicos (por ejemplo, *Fusarium*, *Anthraxnose* o *Phytophthora*), bacterianos (por ejemplo, *Pseudomonas*) o víricos (por ejemplo, virus del enrollamiento de la patata, virus del marchitamiento con manchas del tomate, virus del mosaico del pepino).

Los cultivos también incluyen aquellos que tienen una resistencia potenciada a los nematodos tal como el nematodo del quiste de la soja.

Los cultivos que son tolerantes al estrés abiótico incluyen aquellos que tienen tolerancia mejorada a la sequía, alto contenido de sal, alta temperatura, frío, heladas o radiación de luz, por ejemplo, a través de la expresión de NF-YB u otras proteínas conocidas en la técnica.

Las sustancias antipatógenas que se pueden expresar por dichas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo, las toxinas víricas KP1, KP4 o KP6; estilbeno-sintasas; bibencil-sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP; véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, por ejemplo, el documento WO 95/33818) o factores proteínicos o polipeptídicos implicados en la defensa de la planta contra patógenos (los denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", como se describe en el documento WO 03/000906).

Otros campos de aplicación de las composiciones de acuerdo con la invención son la protección de bienes almacenados y ambientes de almacenamiento y la protección de materias primas, tales como madera, textiles, recubrimientos para suelos o edificios y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de seres humanos, animales domésticos y ganadería productiva, frente a plagas del tipo mencionado.

La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros vectores de enfermedades, véase también http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/). En una realización, el método para controlar plagas comprende aplicar las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, dispersión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación por IRS (siglas en inglés de pulverización residual de interiores) de una superficie tal como una superficie de pared, techo o suelo está contemplada por el método de la invención. En otra realización, se contempla la aplicación de dichas composiciones a un sustrato tal como un material no tejido o de tela en forma de (o que puede emplearse para elaborar) mallas, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

En una realización, el método para controlar plagas de este tipo comprende aplicar una cantidad plaguicidamente efectiva de las composiciones de la invención a las plagas diana, a su locus, o a una superficie o sustrato para proporcionar una actividad plaguicida residual efectiva sobre la superficie o sustrato. Dicha aplicación se puede realizar mediante brocha, rodillo, pulverización, dispersión o inmersión de la composición plaguicida de la invención. A modo de ejemplo, el método de la invención contempla una aplicación por IRS de una superficie tal como una superficie de pared, techo o suelo, para proporcionar actividad plaguicida residual eficaz en la superficie. En otra realización, se contempla la aplicación de dichas composiciones para el control residual de plagas en un sustrato tal como un material de tela en forma de (o que puede emplearse para elaborar) mallas, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

Los sustratos, incluidos los materiales no tejidos, de tela o mallas a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana, o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrilo o similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Se conocen métodos de tratamiento de textiles, por ejemplo, en los documentos WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/064072, WO2006/128870, EP 1724392, WO2005/113886 o WO 2007/090739.

Otras áreas de uso de las composiciones de acuerdo con la invención son el campo de la inyección de árboles/tratamiento de troncos para todos los árboles ornamentales, así como todo tipo de árboles de frutos secos y frutales.

En el campo de la inyección de árboles/tratamiento de troncos, los compuestos de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuados para combatir los insectos barrenadores de la madera del orden *Lepidoptera*, tal como

se menciona anteriormente, y del orden *Coleoptera*, especialmente para combatir los barrenadores de la madera enumerados en las siguientes tablas A y B:

Tabla A. Ejemplos de barrenadores de la madera exóticos importantes desde un punto de vista económico.

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambycidae	<i>Anoplua glabripennis</i>	Maderas duras
Scolytidae	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

5 Tabla A. Ejemplos de barrenadores de la madera nativos importantes desde un punto de vista económico.

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
	<i>Agrilus politus</i>	Sauce, arce
	<i>Agrilus sayi</i>	Arrayán, helecho
	<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzana, pera, arándano rojo, <i>Amelanchier</i> , espinó blanco
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzana, albaricoque, haya, arce negundo, cereza, castaña, grosella, olmo, espinó blanco, almez, nogal americano, castaño de Indias, tilo, arce, fresno de montaña, roble, pecán, peral, melocotonero, caqui, ciruelo, álamo, membrillo, ciclamor, <i>Amelanchier</i> , sicómoro, nogal, sauce
	<i>Texania campestris</i>	Tilo, haya, arce, roble, sicómoro, sauce, chopo amarillo
Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble rojo, Roble negro, Roble cereza, Roble de agua, Sicómoro
	<i>Goes tigrinus</i>	Roble
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Fresno, nogal americano, roble, nogal, abedul, haya, arce, carpe lupulino del este, cornejo, caqui, ciclamor, acebo, almez, falsa acacia, acacia de tres espinas, álamo amarillo, castaño, naranjo de Luisiana, sassafras, lila, caoba de la montaña, peral, cerezo, ciruelo, melocotonero, manzano, olmo, tilo americano, liquidámbar
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Higuera, aliso, morera, sauce, <i>Celtis reticulata</i>
	<i>Oberea ocellata</i>	Zumaque, manzano, melocotonero, ciruelo, peral, grosella, mora
	<i>Oberea tripunctata</i>	Cornejo, <i>Viburnum</i> , olmo, oxidendro, arándano azul, rododendro, azaleas, laurel, álamo, sauce, mora
	<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, pecán, caqui, olmo, oxidendro, tilo, acacia de tres espinas, cornejo, eucalipto, roble, almez, arce, frutales
	<i>Saperda calcarata</i>	Chopo
Scolytidae	<i>Strophiona nitens</i>	Castaño, roble, nogal americano, nogal, abedul, arce
	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Chopo amarillo, Haya, Acer negundo, Sicómoro, Abedul, Tilo, Castaño, Olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, liquidámbar, cerezo salvaje, haya, peral
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, arce, abedul, castaño, liquidámbar, tupelo, álamo, nogal americano, mimosa, manzano, melocotonero, pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Melocotonero, cerezo, ciruelo, cerezo negro, olmo, mora, fresno de montaña
Sesiidae	<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Roble, haya americana, cerezo negro, ciruelo Chickasaw, castaño, arce, nogal americano, carpes, carpe lupulino
	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaño americano
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Melocotonero, ciruelo, nectarino, cerezo, albaricoquero, almendro, cerezo negro

Familia	Especie	Hospedador o cultivo infestado
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Melocotonero, ciruelo, cerezo, haya, cerezo negro
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	<i>Nyssa</i>
	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, pecán, nogal americano, roble, castaño, haya, abedul, cerezo negro, olmo, fresno de montaña, <i>Viburnum</i> , sauce, manzano, níspero, <i>Physocarpus</i> , arrayán
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Vid

La presente invención también se puede utilizar para controlar cualesquiera plagas de insectos que pueda estar presente en el césped, incluidos, por ejemplo, escarabajos, orugas, hormigas rojas, perlas del suelo, milpiés, chinches, ácaros, grillos topo, insectos escama, garrapatas harinosas, chicharritas, chinches australes y larvas blancas. La presente invención se puede usar para controlar plagas de insectos en diversas etapas de su ciclo de vida, que incluyen huevos, larvas, ninfas y adultos.

En particular, la presente invención se puede utilizar para controlar plagas de insectos que se alimentan de las raíces del césped incluyendo (tales como *Cyclocephala* spp. (por ejemplo, gusano blanco enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus* spp. (por ejemplo, gusano blanco europeo, *R. majalis*), *Cotinus* spp. (por ejemplo, escarabajo de junio verde, *C. nitida*), *Popillia* spp. (por ejemplo, escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga* spp. (por ejemplo, escarabajo de mayo/junio), *Ataenius* spp. (por ejemplo, ataenius del césped negro, *A. spretulus*), *Maladera* spp. (por ejemplo, escarabajo de jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus* spp.), perlas del suelo (*Margarodes* spp.), grillos topo (leonados, del sur y de ala corta; *Scapteriscus* spp., *Gryllotalpa africana*) y larvas de moscas grullas (mosca grulla europea, *Tipula* spp.).

La presente invención también se puede usar para controlar plagas de insectos de césped que están en viviendas de techo de paja, incluyendo gardamas (tal como el gusano cogollero *Spodoptera frugiperda*, y el gusano cogollero común *Pseudaletia unipuncta*), gusanos cortadores, gusanos picudos (*Sphenophorus* spp., tales como *S. venatus verstitus* y *S. parvulus*), y gusanos de la hierba (tales como *Crambus* spp. y los gusanos de la hierba tropicales, *Herpetogramma phaeopteralis*).

La presente invención también se puede usar para controlar plagas de insectos de césped que viven sobre el suelo y se alimentan de hojas de césped, incluyendo chinches (tales como chinches australes, *Blissus insularis*), ácaro de Bermuda (*Eriophyes cynodontiensis*), piojo harinoso de zacate Rhodes (*Antonina graminis*), chicharrita de dos líneas (*Prospapia bicincta*), saltahojas, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y chinches verdes.

La presente invención también se puede usar para controlar otras plagas de césped tales como hormigas rojas importadas (*Solenopsis invicta*) que crean hormigueros en el césped.

En el sector de la higiene, las composiciones de acuerdo con la invención son activas contra ectoparásitos tales como garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros de cosechas, moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos de pelo, piojos de aves y pulgas.

Los ejemplos de dichos parásitos son:

Del orden Anoplurida: *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp. y *Phtirus* spp., *Solenopotes* spp.

Del orden Mallophagida: *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y *Felicola* spp.

Del orden *Diptera* y los subórdenes *Nematocera* y *Brachycera*, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philopomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp. y *Melophagus* spp..

Del orden Siphonaptera, por ejemplo, *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp..

Del orden Heteropterida, por ejemplo, *Cimex* spp., *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp..

Del orden Blattaria, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica* y *Supella* spp..

De la subclase Acaria (Acarida) y de los órdenes Meta- y Meso-stigmata, por ejemplo, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp., *Ixodes* spp., *Amblyomma* spp., *Boophilus* spp., *Dermacentor* spp., *Haemophysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Dermanyssus* spp., *Raillietia* spp., *Pneumonyssus* spp., *Sternostoma* spp. y *Varroa* spp..

De los órdenes Actiniedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergatesspp.*, *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp. y *Laminosioptes* spp..

Las composiciones de acuerdo con la invención también son adecuadas para la protección contra la infestación de insectos en el caso de materiales tales como madera, textiles, plásticos, adhesivos, pegamentos, pinturas, papel y cartulina, cuero, revestimientos de suelos y edificios.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar, por ejemplo, contra las siguientes plagas: escarabajos tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus* spp., *Tryptodendron* spp., *Apato monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon* spp. y *Dinoderus minutus* y también himenópteros tales como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigastagnus* y *Urocerus augur* y termitas tales como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* y *Coptotermes formosanus* y tisanuros tales como *Lepisma saccharina*.

Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones plaguicidas tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, microemulsiones, aceites dispersables, soluciones que se pueden diluir o pulverizar directamente, pastas untables, emulsiones diluidas, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, polvos finos, gránulos o encapsulaciones en sustancias poliméricas que comprenden, al menos, uno de los principios activos de acuerdo con la invención y que se seleccionarán de modo que se ajusten a los objetivos previstos y las circunstancias predominantes.

En estas composiciones, el principio activo se emplea en forma pura, un principio activo sólido, por ejemplo, con un tamaño de partícula específico o, preferentemente, junto con, al menos, uno de los auxiliares utilizados de manera convencional en la técnica de la formulación tales como diluyentes, por ejemplo, disolventes o portadores sólidos, o tales como compuestos tensioactivos (surfactantes).

Algunos ejemplos de disolventes adecuados son: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, preferentemente las fracciones de C₈ a C₁₂ de alquilbencenos, tales como mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftaleno, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres tales como propilenglicol, éter dipropilenglicólico, etilenglicol o éter monometílico del etilenglicol o éter monoetilico del etilenglicol, cetonas, tales como ciclohexanona, isoforona o alcohol diacetónico, disolventes polares fuertes, tales como N-metilpirrolid-2-ona, sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida, agua, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados, tales como aceites de colza, ricino, coco o soja y silicona epoxidados o no epoxidados.

Soportes sólidos que se utilizan, por ejemplo, para polvos espolvoreables y polvos dispersables son, por regla general, minerales naturales triturados tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Para mejorar las propiedades físicas, también es posible añadir sílices altamente dispersas o polímeros absorbentes altamente dispersos. Soportes adsorbentes adecuados para gránulos son tipos porosos, tales como piedra pómez, arena de ladrillo, sepiolita o bentonita, y materiales de soporte no absorbentes adecuados son calcita o arena. Además, puede utilizarse un gran número de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, en particular dolomita o residuos vegetales pulverizados.

Los compuestos tensioactivos adecuados son, dependiendo del tipo de principio activo que se desee formular, surfactantes o mezclas de surfactantes no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. Los surfactantes que se mencionan a continuación deben considerarse solamente como ejemplos; en la bibliografía relevante se describe un gran número de surfactantes adicionales que se utilizan convencionalmente en la técnica de la formulación y que son adecuados de acuerdo con la invención.

Surfactantes no iónicos adecuados son, especialmente, derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, de ácidos grasos saturados o insaturados, o de alquilfenoles que pueden contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 grupos de tipo glicoléter y de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 átomos de carbono en el radical hidrocarbonado (ciclo)alifático, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquilfenoles. También son adecuados aductos solubles en agua de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol o alquilpolipropilenglicol que tienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena del alquilo y de aproximadamente 20 a aproximadamente 250 grupos de tipo éter etilenglicólico y de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 grupos de tipo éter propilenglicólico. Normalmente, los compuestos mencionados anteriormente contienen de 1 a aproximadamente 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos que pueden mencionarse son nonilfenoxipoliétoxi-etanol, aceite de ricino y poliglicoléter, aductos de polipropilenglicol/óxido de polietileno, tributilfenoxipoliétoxi-etanol, polietilenglicol u octilfenoxipoliétoxi-etanol. También son adecuados ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilensorbitán, tales como trioleato de polioxi-etilensorbitán.

Los surfactantes catiónicos son, especialmente, sales de amonio cuaternario que generalmente tienen al menos un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C como sustituyentes y, como sustituyentes adicionales, radicales (no halogenados o halogenados) de alquilo inferior o hidroxialquilo o bencilo. Las sales se presentan preferentemente en forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos. Algunos ejemplos son cloruro de esteariltrimetilamonio y bromuro de bencilbis(2-cloroetil)etilamonio.

Ejemplos de surfactantes aniónicos adecuados son jabones solubles en agua o compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Ejemplos de jabones adecuados son las sales alcalinas, alcalinotérreas o amónicas (no sustituidas o sustituidas) de ácidos grasos que contienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de C, tales como las sales de sodio o potasio del ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de aceite de coco o de pino; también deben mencionarse los tauratos metílicos de ácidos grasos. Sin embargo, los surfactantes sintéticos se utilizan con más frecuencia, en particular sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o sulfonatos de alquilarilo. Por regla general, los sulfonatos grasos y sulfatos grasos están presentes como sales alcalinas, alcalinotérreas o amónicas (sustituidas o no sustituidas) y generalmente tienen un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C, también se debe sobreentender que alquilo incluye el resto alquilo de radicales acilo; ejemplos que pueden mencionarse son las sales de sodio o calcio del ácido lignosulfónico, del éster dodecilsulfúrico o de una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos preparada a partir de ácidos grasos naturales. Este grupo también incluye las sales de los ésteres sulfúricos y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferentemente 2 grupos sulfonilo y un radical de ácido graso de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamonio del ácido decilbencenosulfónico, del ácido dibutilnaftalenosulfónico, o de un condensado de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son posibles, además, fosfatos adecuados tales como sales del éster fosfórico de un aducto de p-nonilfenol/óxido de etileno (4-14), o fosfolípidos.

Por regla general, las composiciones comprenden de un 0.1 a un 99%, especialmente de un 0.1 a un 95% del principio activo y de un 1 a un 99.9%, especialmente de un 5 a un 99.9%, de al menos un adyuvante sólido o líquido, siendo posible por regla general que de un 0 a un 25%, especialmente de un 0.1 a un 20% de la composición corresponda a surfactantes (el % en cada caso significa porcentaje en peso). Si bien se suelen preferir las composiciones concentradas para artículos comerciales, el usuario final, por regla general, emplea composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente más bajas del principio activo.

Habitualmente, una formulación típica de premezcla para la aplicación foliar comprende de un 0.1 a un 99.9%, especialmente de un 1 a un 95%, de los ingredientes deseados y de un 99.9 a un 0.1%, especialmente de un 99 a un 5%, de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como el agua), donde los auxiliares pueden ser un surfactante en una cantidad de un 0 a un 50%, especialmente de un 0.5 a un 40%, en función de la formulación de premezcla.

Normalmente, una formulación de mezcla en tanque para una aplicación para el tratamiento de semillas comprende de un 0.25 a un 80%, especialmente de un 1 a un 75%, de los ingredientes deseados y de un 99.75 a un 20%, especialmente de un 99 a un 25%, de auxiliares sólidos o líquidos (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como el agua), donde los auxiliares pueden ser un surfactante en una cantidad de un 0 a un 40%, especialmente de un 0.5 a un 30%, en función de la formulación de mezcla en tanque.

Normalmente, una formulación de premezcla para una aplicación para el tratamiento de semillas comprende de un 0.5 a un 99.9%, especialmente de un 1 a un 95%, de los ingredientes deseados y de un 99.5 a un 0.1%, especialmente de un 99 a un 5%, de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como el agua), donde los auxiliares pueden ser un surfactante en una cantidad de un 0 a un 50%, especialmente de un 0.5 a un 40%, en función de la formulación de premezcla.

Aunque los productos comerciales se formularán preferentemente como concentrados (p. ej., composición (formulación) de premezcla), el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas (p. ej., composición de mezcla en tanque).

Las formulaciones de premezcla para el tratamiento de semillas preferidas son los concentrados en suspensión acuosa. La formulación puede aplicarse a las semillas utilizando técnicas y máquinas de tratamiento convencionales, tales como técnicas en lecho fluido, el método de trituración con rodillo, dispositivos para el tratamiento rotoestático de semillas y dispositivos para el recubrimiento en tambor. También pueden ser útiles otros métodos tales como camas con chorro de agua. Las semillas pueden ser presurizadas antes del recubrimiento. Después del recubrimiento, las semillas típicamente se secan y luego se transfieren a una máquina de dimensionamiento para el dimensionamiento. Este tipo de procedimientos son conocidos en la técnica.

En general, las composiciones de premezcla de la invención contienen de un 0.5 a un 99.9, especialmente de un 1 a un 95, convenientemente de un 1 a un 50%, en masa de los ingredientes deseados y de un 99.5 a un 0.1, especialmente de un 99 a un 5%, en masa de un adyuvante sólido o líquido (incluido, por ejemplo, un disolvente tal como el agua), donde los auxiliares (o adyuvantes) pueden ser un surfactante en una cantidad de un 0 a un 50, especialmente de un 0.5 a un 40%, en masa, en función de la masa de la formulación de premezcla.

Ejemplos de los tipos de formulación foliar para las composiciones de premezcla son:

GR: Gránulos

WP: polvos humectables

WG: gránulos dispersables en agua (polvos)

SG: gránulos solubles en agua

SL: concentrados solubles

EC: concentrado emulsionable

EW: emulsiones, aceite en agua

ME: micro-emulsión

SC: concentrado en suspensión acuosa

CS: suspensión en cápsula acuosa

OD: concentrado en suspensión basado en aceite, y

5 SE: suspo-emulsión acuosa.

Mientras que ejemplos de tipos de formulación de semillas para las composiciones de pre-mezcla son:

WS: polvos humectables para la suspensión espesa del tratamiento de semillas

LS: solución para el tratamiento de semillas

ES: emulsiones para el tratamiento de semillas

10 FS: concentrado en suspensión para el tratamiento de semillas

WG: gránulos dispersables en agua, y

CS: suspensión en cápsula acuosa.

Ejemplos de tipos de formulación adecuados para las composiciones de mezcla en tanque son soluciones, emulsiones diluidas, suspensiones o una mezcla de estas, y polvos espolvoreables.

15 Composiciones preferidas se componen, en particular, según se indica a continuación (% = porcentaje en peso):
Concentrados emulsionables:

principio activo: de un 1 a un 95%, preferentemente de un 5 a un 20%

20 tensioactivo: de un 1 a un 30%, preferentemente de un 10 a un 20%

disolvente: de un 5 a un 98%, preferentemente de un 70 a un 85%

Polvos espolvoreables:

principio activo: de un 0,1 a un 10%, preferentemente de un 0,1 a un 1%

25 vehículo sólido: de un 99,9 a un 90%, preferentemente de un 99,9 a un 99%

Concentrados en suspensión:

principio activo: de un 5 a un 75%, preferentemente de un 10 a un 50%

agua: de un 94 a un 24%, preferentemente de un 88 a un 30%

30 tensioactivo: de un 1 a un 40%, preferentemente de un 2 a un 30%

Polvos humectables:

principio activo: de un 0,5 a un 90%, preferentemente de un 1 a un 80%

tensioactivo: de un 0,5 a un 20%, preferentemente de un 1 a un 15%

35 vehículo sólido: de un 5 a un 99%, preferentemente de un 15 a un 98%

Granulados:

principio activo: de un 0,5 a un 30%, preferentemente de un 3 a un 15%

vehículo sólido: de un 99,5 a un 70%, preferentemente de un 97 a un 85%

40 Ejemplos de preparación:

"P.f." significa punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las mediciones de ¹H NMR y ¹⁹F NMR se registraron en un espectrómetro Bruker a 400 MHz, los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm aplicables a un patrón de TMS. Los espectros se midieron en disolventes deuterados como se indica.

Métodos de LCMS:

45 Método 1:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas SQD, SQDII o ZQ cuadrupolo simple) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: iones positivos o negativos, Capilar: 3.00 kV, Intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.0 V, temperatura de la fuente: 150°C, temperatura de desolvatación: 350°C, flujo de gas del cono: 0 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimiento de columna calentado y detector de matriz de diodos. desgasificador de disolvente, bomba binaria, compartimiento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 mm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): De 210 a 500, gradiente de disolvente: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 10-100 % de B en 1.2 min; caudal (ml/min) 0.85

55 Método de Espectroscopia de Masas ESI-MS

Espectrómetro de masas LC-20AD de Shimadzu (Espectrómetro de masas cuadrupolar simple)

Parámetros del Instrumento:

método de ionización: Electroyección

Polaridad: iones positivos y negativos

60 Capilar (kV) 1.50

Cono (V) desconocido

Extractor (V) 5.00

Temperatura de la fuente (°C) 200

Temperatura de desolvatación (°C) 250

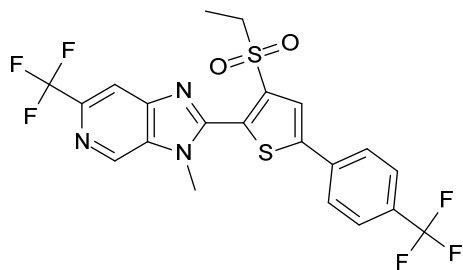
65 Flujo de Gas en el Cono (l/h) 90

Flujo de Gas de Desolvatación (l/h) 90

Intervalo de masas 50 a 1000 Da

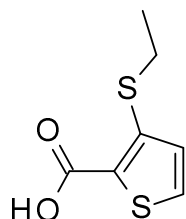
Algunos de los ejemplos siguientes no están abarcados por las reivindicaciones. Estos ejemplos se divulgan a modo de referencia.

- 5 **Ejemplo H-1:** Preparación de 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 2.007, ejemplo P-1, tabla P):



(Compuesto 2.007, ejemplo P-1, tabla P)

Etapas A: preparación de ácido 3-etilsulfaniltiofeno-2-carboxílico

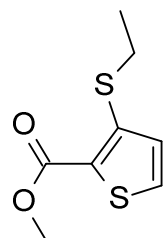


10 Una solución de ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico (10.35g, 50mmol) y EtSNa (12.6g, 150mmol) en 60 ml de DMF se sometió a reflujo durante 4 horas. Después, se vertió la mezcla en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (t, 3H), 3,04 (c, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 12,91 (s, 1H).

ESI-MS(+): 189 (M + H)⁺, 211 (M + Na)⁺, 243 (M + Na + MeOH)⁺.

Etapas B: preparación de 3-etilsulfaniltiofeno-2-carboxilato de metilo:

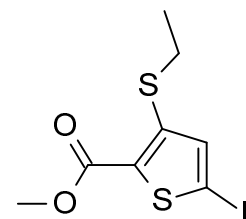


25 Se añadió diazometano (30ml, 15mmol, 0.5mol/l en éter dietílico) a una solución del compuesto ácido 3-etilsulfaniltiofeno-2-carboxílico (1.88g, 10mmol) en éter dietílico (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título.

¹H RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ 1,29 (t, 3H), 3,05 (c, 2H), 3,78 (s, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,93 (d, 1H).

ESI-MS(+): 203 (M + H)⁺, 225 (M + Na)⁺, 257 (M + Na + MeOH)⁺.

Etapas C: preparación de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo:

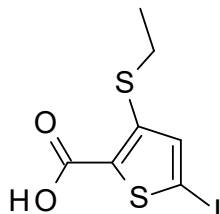


30

A una solución de diisopropilamina (3.03 g, 30 mmol) en 40 ml de tetrahidrofurano seco a -78°C se le añadió *n*-butilitio (12 ml, 30 mmol, 2.5 M en hexano) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 25 min a -78°C , se añadió lentamente una solución de 3-etilsulfaniltiofeno-2-carboxilato de metilo (5.05 g, 25 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco durante un periodo de 10 min. Después, se dejó reposar la mezcla a -78°C durante 20 min adicionales y después se trató con una solución de yodo (7g, 27.5mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la solución hasta temperatura ambiente durante 1 h. Después, se acidificó la mezcla de reacción con HCl 1 M y se añadieron 100 ml de éter. La capa acuosa se extrajo con éter (3×100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título.

^1H RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,26 (t, 3H), 3,06 (c, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,44 (s, 1H).

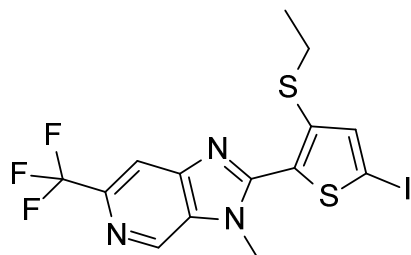
Etapas D: preparación de ácido 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico:



Se agitó una mezcla de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (3.28g, 10mmol) y LiOH (480mg, 20mmol) en 30 ml de agua y 30 ml de THF a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título.

^1H RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,26 (t, 3H), 3,02 (c, 2H), 7,38 (s, 1H), 13,05 (s, 1H).

Etapas E: Preparación de 2-(3-etilsulfanil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (compuesto I-12, tabla I):



Compuesto I-12, tabla I

Se añadió cloruro de oxalilo (762mg, 6mmol) a una solución de ácido 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (628mg, 2mmol) en 10 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano a presión reducida para dar cloruro de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carbonilo.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,41 (t, 3H), 3,05 (c, 2H), 7,19 (s, 1H).

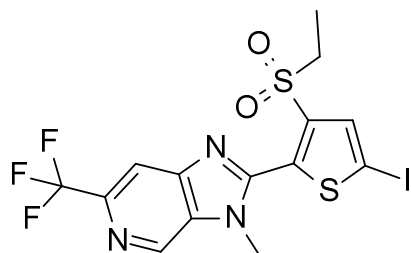
Esto se disolvió en 20 ml de tolueno y se trató con *N*⁶-metil-6-(trifluoro metil)piridin-3,4-diamina (420mg, 2.2mmol, preparado como se describe en el documento WO2015/000715) y la mezcla se sometió a reflujo durante 48h. Después, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f.: 61-63 $^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,18 (t, 3H), 3,01 (c, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

ESI-MS(+): 470 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 492 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Etapas F: preparación de 2-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (compuesto I-1, tabla I):



Una solución de 2-(3-etilsulfanil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (469mg, 1mmol) y *m*-CPBA (516mg, 3mmol) en 20 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después, se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

PF 255-257 °C.

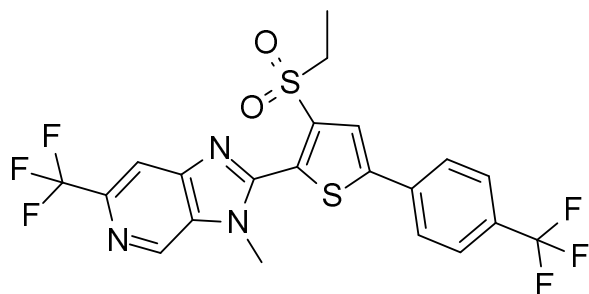
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 0,93min; 502 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (t, 3H), 3,43 (c, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,25 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ -63,92 (s, 3F).

ESI-MS(+): 502 (M + H)⁺, 524 (M + Na)⁺, 556 (M + Na + MeOH)⁺.

Etapla G: preparación de 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 2.007, ejemplo P-1, tabla P):



(Compuesto 2.007, ejemplo P-1, tabla P)

Una suspensión de 2-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (400mg, 0.8mmol), Pd(PPh₃)₄ (116mg, 0.1mmol), carbonato de potasio (276mg, 2mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (190mg, 1mmol) en 5 ml de DMF se sometió a reflujo durante 16h en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de cristales de color blanco.

P.f. 181-183 °C

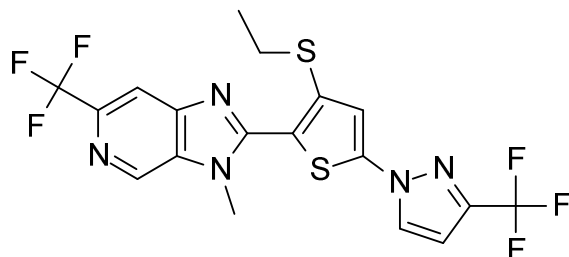
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,13 min; 520 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (t, 3H), 3,51 (c, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,30(s, 1H), 9,28 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ -59,75 (s, 3F), -56,47 (s, 3F).

ESI-MS(+): 520 (M + H)⁺, 574 (M + Na + MeOH)⁺.

Ejemplo H-2: Preparación de 2-[3-etilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 1.017, ejemplo P-3, tabla P):



(Compuesto 1.017, ejemplo P-3, tabla P)

Una solución de 2-(3-etilsulfanil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (469mg, 1mmol, etapa E, ejemplo H-1) en 20 ml de 1,4-dioxano, se trató con 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (408mg, 3mmol), carbonato de potasio (414mg, 3mmol), CuI (19mg, 0.1mmol) y *N,N*-dimetiletildiamina (9mg, 0.1mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16h en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 162-164 °C.

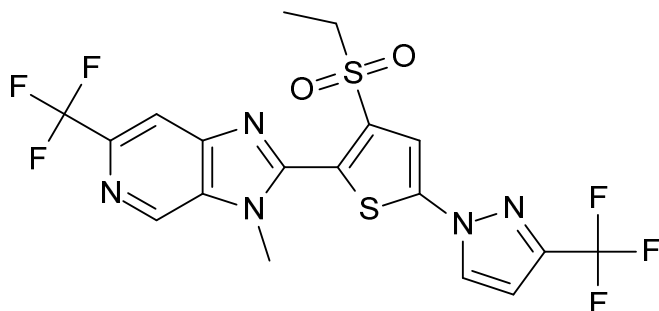
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,16 min; 478 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,20 (t, 3H), 3,03 (c, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ -61,42 (s, 3F), -57,78 (s, 3F).

ESI-MS(+): 478 (M + H)⁺.

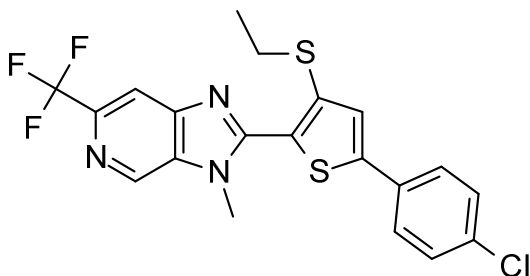
Ejemplo H-3: Preparación de 2-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 2.017, ejemplo P-2, tabla P):



(Compuesto 2.017, ejemplo P-2, tabla P):

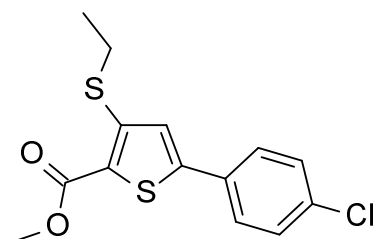
- 5 Una solución de 2-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (100mg, 0.21mmol, del ejemplo H-2 anterior) en 10 ml de diclorometano se trató con *m*-CPBA (109mg, 0.63mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar los productos del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 P.f. 173-175 °C.
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,06 min; 510 (M+H).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (t, 3H), 3,33 (c, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).
¹⁹F-RMN (400Mz, CDCl₃): δ -62,13 (s, 3F), -58,35 (s, 3F).
ESI-MS(+): 510 (M + H)⁺, 532 (M + Na)⁺, 564 (M + Na + MeOH)⁺.
- 15

Ejemplo H-4: preparación de 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 1.004, ejemplo P-6, tabla P):



Compuesto 1.004, ejemplo P-6, tabla P

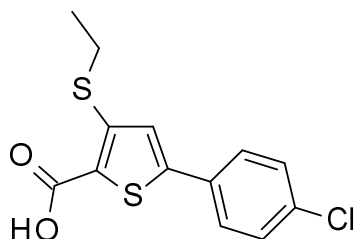
Etapas A: preparación de 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de metilo:



- 25 Una suspensión de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carboxilato de metilo (3.28g, 10mmol, etapa C del ejemplo H-1), Pd(PPh₃)₄ (1.16g, 1mmol), carbonato de cesio (6.52g, 20mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (1.87g, 12mmol) en 50 ml de DME y 10 ml de H₂O se sometió a reflujo durante 16h, en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se enfrió la mezcla, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (s, 3H), 3,16 (c, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (d, 2H).
ESI-MS(+): 313 (M + H)⁺, 335 (M + Na)⁺, 367 (M + Na + MeOH)⁺.

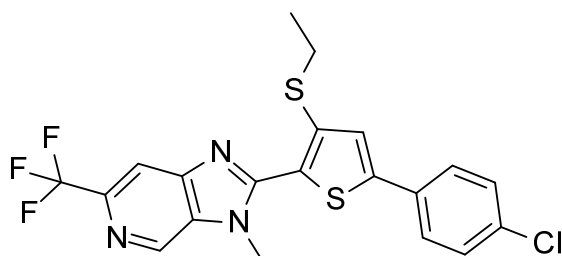
Etapas B: Preparación de ácido 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico:



Una mezcla de 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (2.5g, 8mmol) y LiOH (576mg, 24mmol) en 30 ml de agua y 30 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se vertió la mezcla de reacción en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,31 (s, 3H), 3,14 (c, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 13,03 (s, 1H).

Etapla C: preparación de 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-3-metil-6(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 1.004, ejemplo P-6, tabla P):



Compuesto 1.004, ejemplo P-6, tabla P

Se añadió cloruro de oxalilo (380mg, 3mmol) a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (298mg, 1mmol) en 10 ml de diclorometano. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. El exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano se retiró al vacío para dar el producto en bruto (cloruro de 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carbonilo) con un rendimiento prácticamente cuantitativo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 3H), 3,11 (c, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

La muestra de cloruro de 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carbonilo (316mg, 1mmol) anterior, se disolvió en 20 ml de tolueno y se trató con *N*³-metil-6-(trifluoro metil)piridin-3,4-diamina (210mg, 1.1mmol, preparada como se describe en el documento WO2015/000715). La mezcla se calentó a reflujo durante 48h y después se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 146-148 °C.

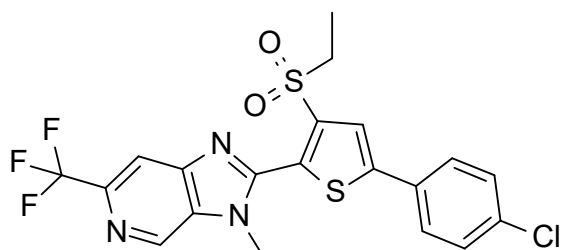
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,21min; 454 (M+H).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,22 (t, 3H), 3,11 (c, 2H), 4,02 (s, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6): δ -59,74 (s, 3F).

ESI-MS(+): 454 (M + H)⁺, 476 (M + Na)⁺, 508 (M + Na + MeOH)⁺.

Ejemplo H-5: Preparación de 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 2.004, ejemplo P-5, tabla P):



Compuesto 2.004, ejemplo P-5, tabla P

Una solución de 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (100mg, 0.21mmol) en 10 ml de diclorometano se trató con *m*-CPBA (109mg, 0.63mmol) en 10 ml y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después, se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título como un sólido blanco.

P.f. 170-172 °C.

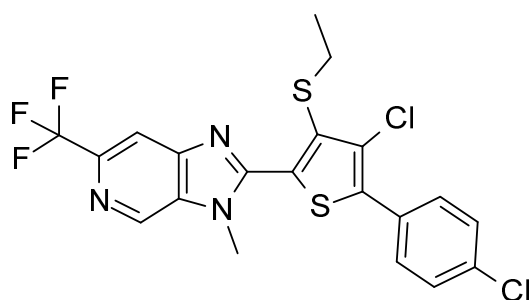
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,08min; 486 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (t, 3H), 3,50 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ -59,77 (s, 3F).

ESI-MS(+): 486 (M + H)⁺, 508 (M + Na)⁺, 540 (M + Na + MeOH)⁺.

Ejemplo H-6: Preparación de 2-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 15.001, ejemplo P-7, tabla P):



Compuesto 15.001, ejemplo P-7, tabla P

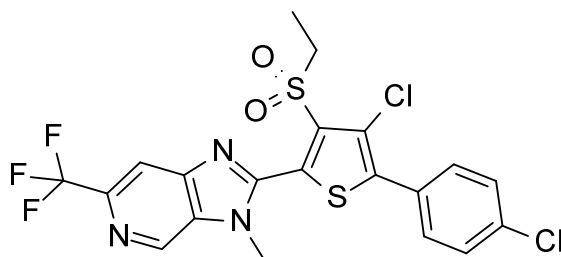
Una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carboxílico (298mg, 1mmol, etapa B, ejemplo H-4) y cloruro de tionilo (10 ml) se sometió a reflujo durante 4h. Transcurrido este tiempo, se retiró el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida para dar cloruro de 4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiofeno-2-carbonilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación. El cloruro ácido se disolvió en 20 ml de tolueno y se trató con *N*³-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (191mg, 1mmol, preparada como se describe en el documento WO 2015/000715) y la mezcla se sometió a reflujo durante 48h en atmósfera de nitrógeno. Después, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 116-118 °C.

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,29 min; 488 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,01 (t, 3H), 2,74 (c, 2H), 3,99 (s, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,27 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆): δ -59,77 (s, 3F); ESI-MS(+): 488 (M + H)⁺.

Ejemplo H-7: preparación de 2-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (Compuesto 16.001, ejemplo P-8, tabla P):



Compuesto 16.001, ejemplo P-8, tabla P

Una muestra de 2-[4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridina (58mg, 0.12mmol) y *m*-CPBA (62mg, 0.36mmol) en 10 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después, se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 212-214 °C

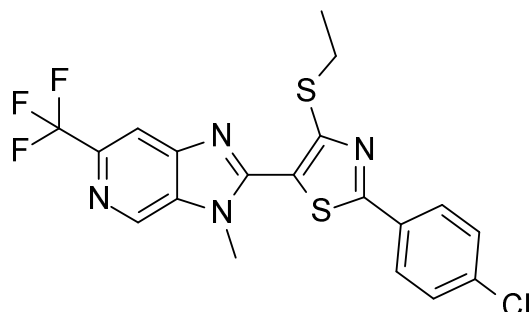
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,14 min; 520 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,20 (t, 3H), 3,51 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,67 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,27 (s, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6): δ -59,76 (s, 3F).

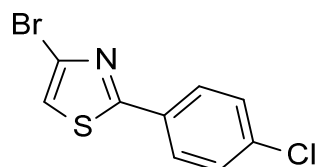
ESI-MS(+): 520 (M + H) $^+$, 542 (M + Na) $^+$, 574 (M + Na + MeOH) $^+$.

Ejemplo H-8: Preparación de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 19.004, ejemplo P-25, tabla P):



5 Compuesto 19.004, ejemplo P-25, tabla P

Etapas A: preparación de 4-bromo-2-(4-clorofenil)tiazol

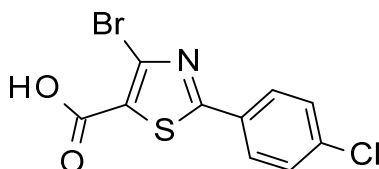


Una mezcla de 2,4-dibromotiazol (482mg, 2mmol; CAS: [4175-77-3]) Pd(PPh₃)₄ (116mg, 0.1mmol), carbonato de cesio (978mg, 3mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (312mg, 2mmol) disuelta en 20ml de DME y 10 ml de H₂O se sometió a reflujo durante 16h en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,59 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,95 (s, 1H).

EI-MS: 273/275 (M).

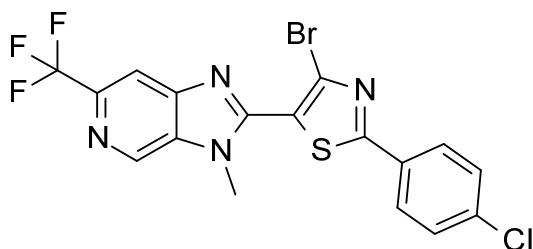
Etapas B: Preparación de ácido 4-bromo-2-(4-clorofenil)tiazol-5-carboxílico:



Una solución de *i*-Pr₂NH (253mg, 2.5mmol) en 5 ml de THF se trató gota a gota con *n*-BuLi (1 ml, 2.5mmol; 2.5M en hexano) a -60°C en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se añadió lentamente 4-bromo-2-(4-clorofenil)tiazol (546mg, 2mmol) disuelto en 2 ml de THF a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 20 min adicionales. Después, se vertió la mezcla de reacción en nieve carbónica y se agitó hasta que se disolvió la nieve carbónica. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 7,61 (d, 2H), 8,01 (d, 2H).

Etapas C: preparación de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol:



Se añadió cloruro de oxalilo (762mg, 6mmol) a una mezcla de ácido 4-bromo-2-(4-clorofenil)tiazol-5-carboxílico (632mg, 2mmol) en 10 ml de diclorometano y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16h. Se retiró el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano al vacío para dar cloruro de 4-bromo-2-(4-clorofenil)tiazol-5-carbonilo en bruto.

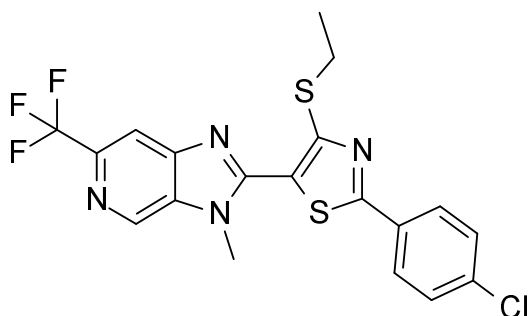
5 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,49 (d, 2H), 7,94 (d, 2H).

Este cloruro ácido (672mg, 2mmol) se disolvió en 20 ml de tolueno y se trató con *N*³-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (420mg, 2.2mmol, preparada como se describe en el documento WO2015/000715) y la mezcla se sometió a reflujo durante 48h. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,04 (s, 3H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,31(s, 1H), 9,29 (s, 1H);

^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -59,77 (s, 3F).

15 Etapla D: preparación de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 19.004, ejemplo P-25, tabla P):



Compuesto 19.004, ejemplo P-25, tabla P

Una muestra de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (472mg, 1mmol) y EtSNa (100mg, 1.2mmol) en 5 ml de NMP se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto del título en forma de un polvo de color blanco.

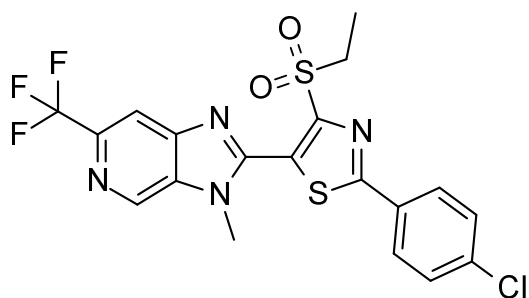
20 ^1H RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (t, 3H), 3,31 (c, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

25 ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -59,78 (s, 3F).

ESI-MS(+): 455 (M + H)⁺.

Ejemplo H-9: Preparación de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 20.004, ejemplo P-4, tabla P):

30



Compuesto 20.004, ejemplo P-4, tabla P

Una muestra de 2-(4-clorofenil)-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (100mg, 0.22mmol) y *m*-CPBA (114mg, 0.66mmol) en 10 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se vertió la mezcla en una solución saturada de NaHCO_3 y Na_2SO_3 en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 P.f. 230-232 °C.

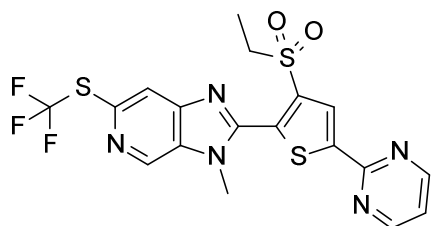
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,03 min; 487 (M+H).

40 ^1H RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,20 (t, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,68 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,29 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -63,95 (s, 3F).

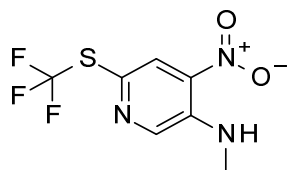
ESI-MS(+): 487 (M + H)⁺.

Ejemplo H-10: Preparación de 2-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (compuesto 8.016, ejemplo P-16, tabla P)



(compuesto 8.016, ejemplo P-16, tabla P)

5 Etapas A: N-metil-4-nitro-6-(trifluorometilsulfanil)piridin-3-amina

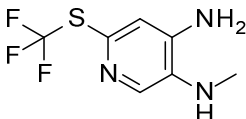


Una muestra de (bpy)CuSCF₃ (14.4 g, 45 mmol) y 6-bromo-N-metil-4-nitro-piridin-3-amina (6.96 g, 30 mmol, CAS [1218997-21-7]) en 120 ml de CH₃CN se sometió a reflujo durante 48 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar y después se filtró a través de SiO₂, eluido con éter dietílico, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,10 (d, *J*=5,2Hz, 3 H), 8,21 (s, 1 H) 8,49 (c, 1 H), 8,67 (s, 1 H); ¹⁹FNMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) -36,79 (s, 3 F).

ESI-MS: 252 (M-H)⁻.

15 Etapas B: Preparación de N3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridin-3,4-diamina



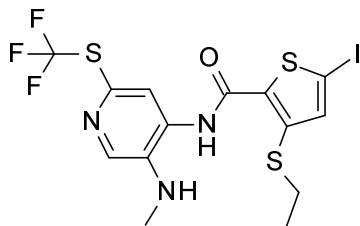
A una solución de N-metil-4-nitro-6-(trifluorometilsulfanil)piridin-3-amina (3.42 g, 13.5 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Ni Raney (20% en peso) y después se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el Ni Raney a través de celite; el filtrado se secó al vacío y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (petróleo-acetato de etilo = 2: 1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,78 (d, *J*=5,2Hz, 3 H), 5,20 (c, 1 H), 5,77 (s, 2 H), 6,82 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H).

¹⁹FNMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm -45,49 (s, 3 F).

ESI-MS(+): 224 (M + H)⁺.

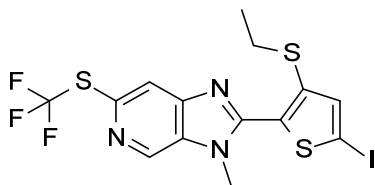
25 Etapas C: Preparación de 3-etilsulfanil-5-yodo-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometilsulfanil)-4-piridil]tiofeno-2-carboxamida



A una solución de N3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)piridin-3,4-diamina (1.45 g, 6.50 mmol) en THF (7.25 ml) se le añadió trietilamina (2.29 ml, 16.2 mmol). La solución de color rojo se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con cloruro de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiofeno-2-carbonilo (2.16 g, 6.50 mmol, preparado como se describe en el ejemplo H-1, etapa E) en diclorometano (10.2 ml) a 0-5°C a lo largo de 10min. La suspensión resultante se agitó a 0°C y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LC-MS mostró la masa deseada. La mezcla de reacción se trató con solución sat. de NH₄Cl y la mezcla se concentró parcialmente al vacío para retirar el tolueno. La solución parcialmente concentrada se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

LC/MS: (Método 1): Rt=1,05 Min; [M+H]⁺520.

Etapas E: Preparación de 2-(3-etilsulfanil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (ejemplo I-7, tabla I)



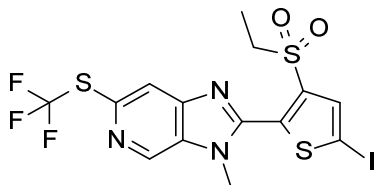
(compuesto I-7, tabla I)

Una solución de color amarillo de 3-etilsulfanil-5-yodo-N-[5-(metilamino)-2-(trifluorometilsulfanil)-4-piridil]tiofeno-2-carboxamida (3.43 g, 6.60 mmol) en ácido acético (17.2 ml) se agitó a una temperatura de baño de 110°C durante 2.5 horas. El análisis por LC-MS mostró la masa deseada. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó usando tolueno para retirar el exceso de acético. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice 2 veces. Después, el sólido obtenido se trituró con hexano, se filtró y se secó para dar el compuesto del título.

LC/MS: (Método 1) Rt=1,20 Min; [M+H⁺] 502

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,28 (m, 3 H) 2,87 (c, J=7,46 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,88 (d, J=0,73 Hz, 1 H).

Etapla F: Preparación de 2-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (ejemplo I-8, tabla I)



(compuesto I-8, tabla I)

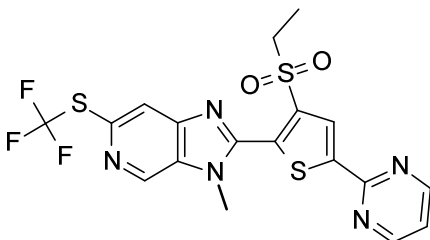
A 0°C, se añadió m-CPBA (1.41g, 6.30 mmol) a una solución de 2-(3-etilsulfanil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (1.54 g, 3.07 mmol) en cloroformo (46.2 ml). Después de la adición, se mantuvo el baño de hielo durante 20min y después se dejó calentar la solución lechosa hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por LC-MS demostró principalmente sulfóxido y una pequeña parte de la masa deseada. La solución de color amarillo se enfrió con un baño de hielo y se añadió una segunda porción de m-CPBA (1.41g, 6.30 mmol) y la mezcla resultante se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron solución acuosa de tiosulfato de sodio y NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se agitó durante 20min. Se añadió diclorometano y se separó la capa orgánica, se lavó nuevamente 2 veces con NaHCO₃ y una vez con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 219-220°C

LC/MS: (Método 1) Rt=1,03 Min; [M+H⁺] 534;

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,91 (d, J=0,73 Hz, 1 H)

Etapla G: Preparación de 2-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (compuesto 8.016, ejemplo P-16, tabla P)



(compuesto 8.016, ejemplo P-16, tabla P)

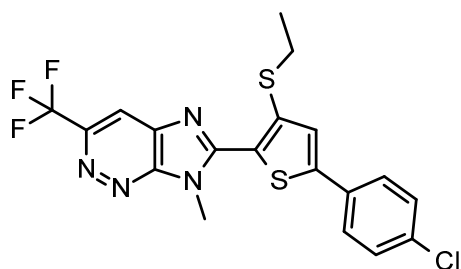
Una solución de color amarillo de 2-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-3-metil-6-(trifluorometilsulfanil)imidazo[4,5-c]piridina (0.15 g, 0.28 mmol), tributil(pirimidin-2-il)estannano (0.14 ml, 0.42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.016 g, 0.014 mmol) en tolueno (3.8 ml) se calentó a reflujo y en atmósfera de argón durante 21 horas. La LC-MS mostró el consumo del material de partida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y después en fase reversa para dar el compuesto del título.

P.f.: 261-262°C

LC/MS: (Método 1); Rt=1,01, [M+H⁺] 486;

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,34 Hz, 3 H) 3,24 (c, J=7,46 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,22 (t, J=4,95 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,72 (d, J=4,77 Hz, 2 H) 8,85 (d, J=0,73 Hz, 1 H)

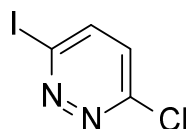
Ejemplo H-11: Preparación de 6-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (compuesto 25.004, ejemplo P-17, tabla P)



(compuesto 25.004, ejemplo P-17, tabla P)

5

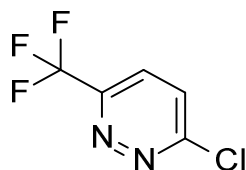
Etapas A: Preparación de 3-cloro-6-yodopiridazina:



Se añadió ácido clorhídrico (250 ml) a una mezcla de 3, 6-dichloropiridazina (149g, 1mol CAS:[135034-10-5]) y NaI (180g, 1.2mol) en 500 ml de CHCl_3 . Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3-cloro-6-yodopiridazina.

^1H -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,63 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

Etapas B: Preparación de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina:

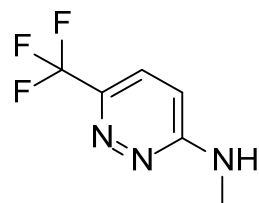


Se añadió una muestra de TMSCF_3 (198.8g, 1.4mol) a una mezcla de 3-cloro-6-iodopiridazina (240g, 1mol), KF (81g, 1.4mol) y CuI (228g, 1.2mol) en 1l de DMF en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50°C durante 2h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar 3-cloro-6-(trifluorometil) piridazina.

^1H -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -64,93 (s, 3F).

Etapas C: Preparación de N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina:



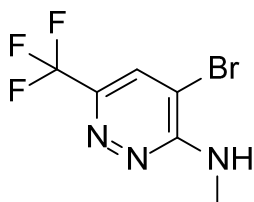
Una solución de MeNH_2 (100 g, al 30% en EtOH) se añadió a una mezcla de 3-cloro-6-(trifluorometil) piridazina (91 g, 0.5 mol) en 100 ml de EtOH. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y después se vertió en agua. El sólido precipitado se filtró y se secó *in vacuo* para dar N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.

^1H -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,93 (d, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,58 (c, 1H), 7,63 (d, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -59,88 (s, 3F).

ESI-MS(+): 178 (M + H)⁺.

Etapas D: Preparación 4 bromo-N-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina:



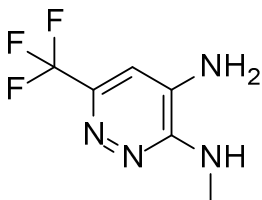
Se añadió bromo (32 g, 0.2 mol) a una mezcla de *N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (17.7 g, 0.1 mol) en 100 ml de MeCN. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vertió en hidróxido de amonio (solución al 10%) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice para dar el producto 4-bromo-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina.

^1H -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : 3,03 (d, 3H), 7,45 (c, 1H), 8,23 (s, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : -59,47 (s, 3F).

ESI-MS(+): 256/258 (M + H) $^+$.

Etapas E: Preparación de N³-metil-6-(trifluorometil)piridazina-3,4-diamina:



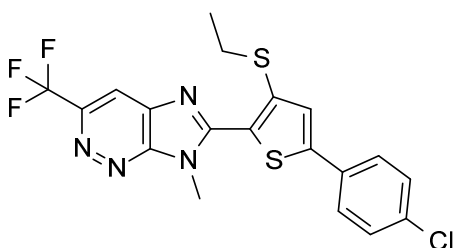
Se introdujeron 4-bromo-*N*-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3-amina (3 g, 11,8 mmol) y 120 ml de hidróxido de amonio en un autoclave de 250 ml. Después, se introdujo nitrógeno gaseoso en el autoclave y se aumentó la presión a 2 MPa. La mezcla se agitó a 130°C durante 48h, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar N³-metil-6-(trifluorometil)piridazina-3,4-diamina.

^1H -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : 2,97(d, 3H), 6,27 (s, 2H), 6,50 (c, 1H), 6,67 (s, 1H).

^{19}F -RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ : -61,96 (s, 3F).

ESI-MS(+): 193 (M + H) $^+$.

Etapas F: Preparación de 6-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (compuesto 25.004, ejemplo P-17, tabla P)



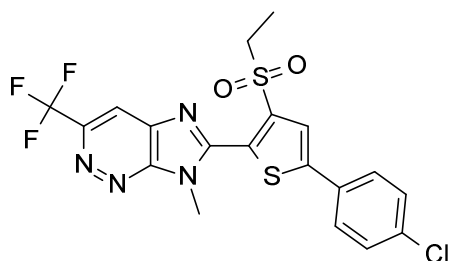
(compuesto 25.004, ejemplo P-17, tabla P)

Una solución de cloruro de 5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-tiemo-2-carbonilo (0.37 g, 1.0eq, 1.2 mmol, preparada como se describe en el ejemplo H-4, etapa C) en tolueno (15 ml) se trató con N³-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3,4-diamina (0.27 g, 1.2eq, 1.4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 26 h. La LCMS después de este tiempo mostró que se había completado la reacción. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se adsorbió sobre TEFLON BULK SORBENTS. La purificación sobre un cartucho de gel de sílice (Rf200) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase reversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 205-207 °C.

LC/MS: (Método 1) [M+H] $^+$ 455/457; Rt=1,27

Ejemplo H-12: Preparación de 6-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (compuesto 26.004, ejemplo P-18, tabla P)



(compuesto 26.004, ejemplo P-18, tabla P)

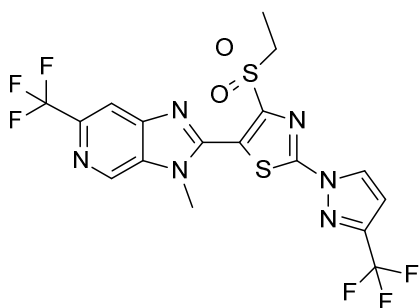
A 0°C, se añadió m-CPBA (0.06208 g, 0.2770 mmol) a una solución de 6-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfanil-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (0.06 g, 1.000eq, 0.1319 mmol) en cloroformo (2.84 g, 1.92 ml, 180eq, 23.8 mmol). Después de la adición, se mantuvo el baño de hielo durante 10min y después se dejó calentar la solución lechosa hasta ta y se agitó durante una noche. Transcurrido este tiempo, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio seguida de NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se agitó a ta durante 1hr. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se adsorbió sobre TEFLON BULK SORBENTS. La purificación sobre cartucho de sílice (Rf200) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

P.f. 166-168 °C

LC/MS: (Método 1) [M+H⁺] 487/489; Rt=1,13.

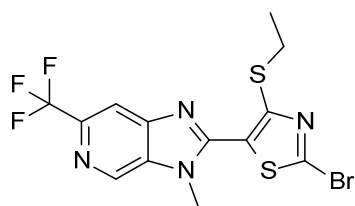
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 (t, J=7,52 Hz, 3 H) 3,38 (c, J=7,34 Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 7,49 (d, J=8,44 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=8,44 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).

Ejemplo H-13: Preparación de 4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (Compuesto 20.017, ejemplo P-10, tabla P)



(Compuesto 20.017, ejemplo P-10, tabla P)

EtapA: Preparación de 2-bromo-4-etilsulfanil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto I-5, tabla I)



(Compuesto I-5, tabla I)

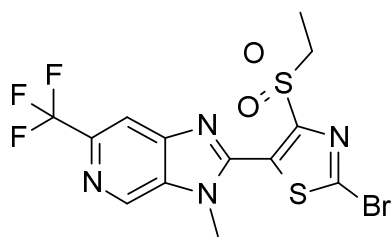
Se añadió cloruro de oxalilo (380 mg, 3 mmol) a una mezcla de ácido 2-bromo-4-etilsulfanil-tiazol-5-carboxílico (267 mg, 1 mmol) en 10 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se retiró el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano a presión reducida. El cloruro de 2-bromo-4-etilsulfanil-tiazol-5-carbonilo en bruto se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. El cloruro de 2-bromo-4-etilsulfanil-tiazol-5-carbonilo en bruto obtenido se añadió a una mezcla de N3-metil-6-(trifluoro metil)piridin-3,4-diamina (191mg, 1mmol) en 20 ml de tolueno y la mezcla se sometió a reflujo durante 72 h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 130-132°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,11 min; 423/425 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, 3H), 3,09 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 8,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: -64,32 (s, 3F).

EtapA: Preparación de 2-bromo-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto I-4, tabla I)



(Compuesto I-4, tabla I)

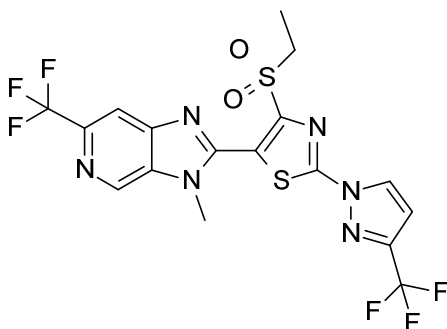
Una muestra de 2-bromo-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (423 mg, 1 mmol) y *m*-CPBA (518 mg, 3 mmol) en 20 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 248-250°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 0,94 min; 457 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,16 (t, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,88 (s, 3H), 8,26 (s, 1H), 9,25 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: -62,17 (s, 3F)

Etapa C: Preparación de 4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (Compuesto 20.017, ejemplo P-10, tabla P)



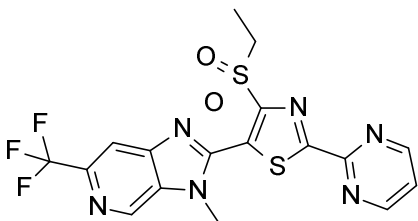
(Compuesto 20.017, ejemplo P-10, tabla P)

Con protección de nitrógeno, se añadió 2-bromo-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (100 mg, 0.22 mmol) a una mezcla de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (90 mg, 0.66 mmol), salicilaldoxima (7 mg, 0.05 mmol), Cu₂O (7 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (69 mg, 0.5 mmol) en 10 ml de MeCN. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 185-187°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,07 min; 511 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,26 (s, 1H); ¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -62,39 (s, 3F), -59,34 (s, 3F);

Ejemplo H-14: Preparación de 4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-pirimidin-2-il-tiazol (Compuesto 20.016, ejemplo P-9, tabla P)



(Compuesto 20.016, ejemplo P-9, tabla P)

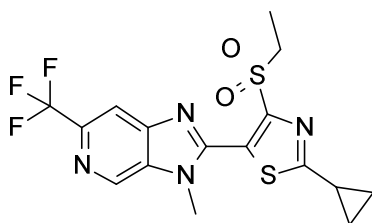
Se añadió una muestra de 2-bromo-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (227 mg, 0.5 mmol) a una mezcla de tributil(pirimidin-2-il)estannano (370 mg, 1 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0.1 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano. Después, la mezcla se sometió a reflujo durante 6 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 0,87 min; 455 (M+H).

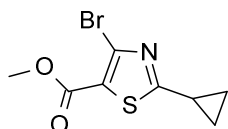
¹H-RMN (400Mz, CDCl₃) δ: 1,33 (t, 3H), 3,52 (c, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,49 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,95 (d, 2H), 8,99 (s, 1H).

¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: -64,69 (s, 3F).

ESI-MS(-): 453(M-H).

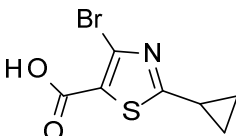
Ejemplo H-15: Preparación de 2-ciclopropil-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 20.021, ejemplo P-13, tabla P)

(Compuesto 20.021, ejemplo P-13, tabla P)

Etapas A: Preparación de 4-bromo-2-ciclopropil-tiazol-5-carboxilato de metilo

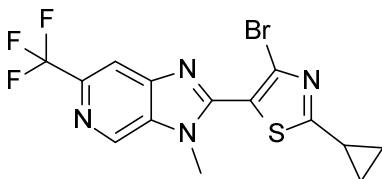
Con protección de nitrógeno, se disolvieron 2,4-dibromotiazol-5-carboxilato de metilo (3 g, 10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.16 g, 1 mmol), K₂CO₃ (2.76 g, 20 mmol) y ácido ciclopropilborónico (1.03 g, 12 mmol) en 50 ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,06-1,08 (m, 2H), 1,22-1,25 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapas B: Preparación de ácido 4-bromo-2-ciclopropil-tiazol-5-carboxílico

Una mezcla de 4-bromo-2-ciclopropil-tiazol-5-carboxilato de metilo (261 mg, 1 mmol) y LiOH (96 mg, 4 mmol) en 10 ml de agua y 10 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,03-1,07 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 1H), 13,60 (s a, 1H).

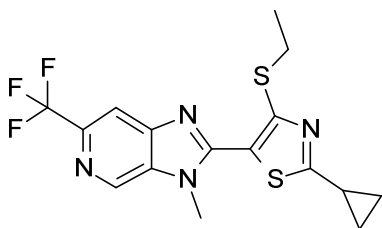
Etapas C: Preparación del compuesto 2-ciclopropil-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol

Se añadió DMF (5 mg) a una mezcla de cloruro de oxalilo (190 mg, 1.5 mmol) y ácido 4-bromo-2-ciclopropil-tiazol-5-carboxílico (123 mg, 0.5 mmol) en 10 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después, se retiró el exceso de cloruro de oxalilo y diclorometano para dar cloruro de 4-bromo-2-ciclopropil-tiazol-5-carbonilo. El material en bruto obtenido se añadió a una mezcla de N³-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (105 mg, 0.55 mmol) en 20 ml de PhMe y la mezcla se sometió a reflujo durante 72 h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,09-1,11 (m, 2H), 1,22-1,25 (m, 2H), 2,62-2,65 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 8,22 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -62,79 (s, 3F).

Etapas D: Preparación del compuesto 2-ciclopropil-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 19.021, ejemplo P-14, tabla P)



(Compuesto 19.021, ejemplo P-14, tabla P)

Una muestra de 4-bromo-2-ciclopropil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (402 mg, 1 mmol) y EtSNa (100 mg, 1.2 mmol) en 5ml de NMP se agitó a temperatura ambiente durante 10h. Después, se vertió la mezcla en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 97-99°C

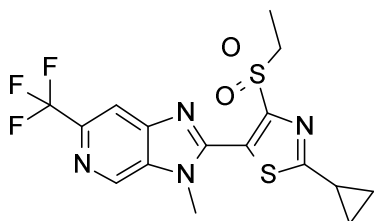
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,14 min; 385 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,08-1,10 (m, 2H), 1,20-1,24 (m, 5H), 2,53-2,55 (m, 1H), 3,09 (c, 2H), 3,97 (s, 3H), 8,15 (s, 1H), 9,14 (s, 1H);

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -62,08 (s, 3F);

ESI-MS(+): 385 (M+H)⁺.

Etapas E: Preparación de 2-ciclopropil-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 20.021, ejemplo P-13, tabla P)



(Compuesto 20.021, ejemplo P-13, tabla P)

Se agitó 2-ciclopropil-4-etilsulfonil-5-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (192 mg, 0.5 mmol) y *m*-CPBA (285 mg, 1.5 mmol) en 10 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

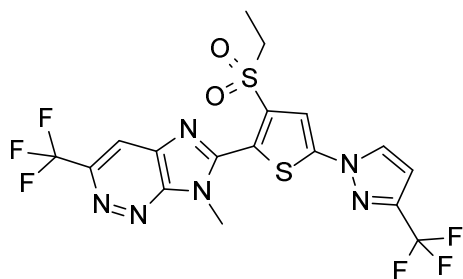
P.f. 166-168°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 0,94 min; 417 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,09-1,15 (m, 5H), 1,27-1,29 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 3,40 (c, 2H), 3,84 (s, 3H), 8,22 (s, 1H), 9,21 (s, 1H);

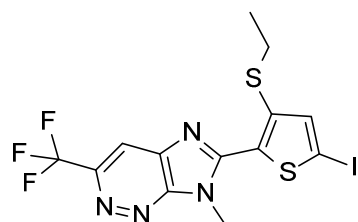
¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -62,76 (s, 3F);

Ejemplo H-16: Preparación de 6-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Compuesto 26.017, ejemplo P-12, tabla P)



(Compuesto 26.017, ejemplo P-12, tabla P)

Etapas A: Preparación de 6-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina



Se añadió una muestra de cloruro de 3-etilsulfanil-5-yodo-tiemo-2-carbonilo (332 mg, 1 mmol) a una mezcla de N³-metil-6-(trifluorometil)piridazin-3,4-diamina (210 mg, 1.1 mmol) en 20 ml de THF y la mezcla se sometió a reflujo durante 72 h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

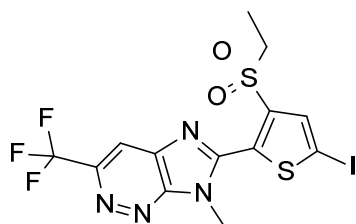
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22 (t, 3H), 3,07 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H);

¹⁹F RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -62,74 (s, 3F);

ESI-MS(+): 471 (M+H)⁺.

Etapas B: Preparación de 6-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Compuesto

I-6, tabla I)



(Compuesto I-6, tabla I)

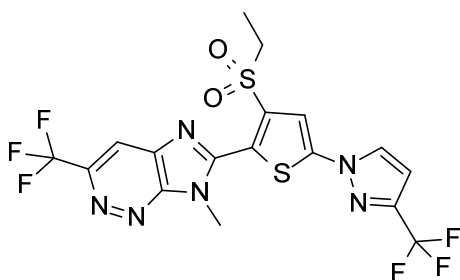
Se agitó 6-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (235 mg, 0.5 mmol) y *m*-CPBA (288 mg, 1.5 mmol) en 10 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 238-240°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,01 min; 503 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 (t, 3H), 3,46 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: -62,28 (s, 3F); ESI-MS(+): 503 (M+H)⁺, 425 (M+Na)⁺.

Etapas C: Preparación de 6-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-tienil]-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (Compuesto 26.017, ejemplo P-12, tabla P)



(Compuesto 26.017, ejemplo P-12, tabla P)

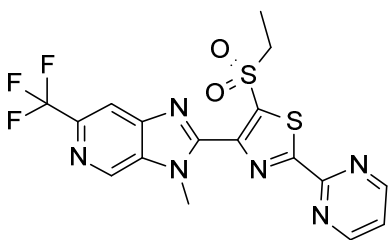
Con protección de nitrógeno, se añadió 6-(3-etilsulfonil-5-yodo-2-tienil)-7-metil-3-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridazina (251 mg, 0.5 mmol) a una mezcla de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (204 mg, 1.5 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1.5 mmol), CuI (10 mg, 0.05 mmol) y DMEDA (4.5 mg, 0.05 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 162-164°C

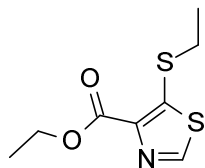
LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,10 min; 512 (M+H).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, 3H), 3,41 (c, 2H), 4,13 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,21 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (400Mz, CDCl₃) δ: -71,11 (s, 3F), -68,80 (s, 3F);

Ejemplo 17: Preparación de 5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-pirimidin-2-il-tiazol (Compuesto 32.016, ejemplo P-23, tabla P)



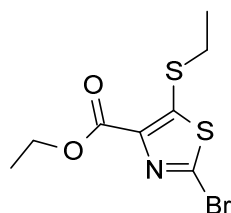
(Compuesto 32.016, ejemplo P-23, tabla P)

Etapa A: Preparación de 5-etilsulfaniltiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de isocianoacetato de etilo (5.6g, 0.05mol) en 100ml de THF a una suspensión de *tert*-butoxido de potasio (6.1g, 0.055mol) en 20ml de THF a -40°C. La mezcla se enfrió a -60°C y se añadió gota a gota una solución de disulfuro de carbono (3.8g, 0.05mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50°C. La mezcla se calentó a 10°C y se añadió bromuro de etilo (5.4g, 0.05mol). La mezcla se dejó en agitación durante 2h y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,37 (m, 6H), 3,03-3,10 (c, 2H), 4,25-4,32 (c, 2H), 8,92 (s, 1H).

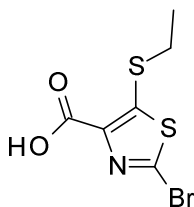
ESI-MS: 240(M+Na⁺).

Etapa B: Preparación de 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se añadió bromo (0.48g, 3mmol) a la solución de 5-etilsulfaniltiazol-4-carboxilato de etilo (219mg, 1mmol) en 10ml de CCl₄ a 0°C. La mezcla se agitó durante una noche a t.a, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-d₆) δ: δ 1,32-1,24 (m, 6H), 3,03-3,00 (c, 2H), 4,27-4,21 (c, 2H).

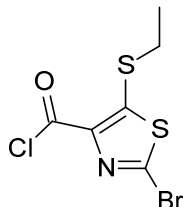
ESI-MS: 219(M+Na⁺).

Etapa C: Preparación de ácido 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxílico

Se agitó una mezcla de 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo (2.92g, 9.8mol) y NaOH (780mg, 19.6mol) en 20ml de agua y 40ml de THF a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se concentró al vacío. Después, se filtró el precipitado depositado, se lavó tres veces con agua y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

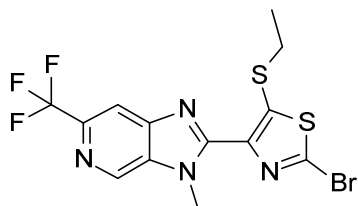
¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,31-1,18 (t, 3H), 3,03-2,97 (c, 2H), 13,32 (s, 1H);

ESI-MS: 291(M+Na⁺).

Etapa D: Preparación de cloruro de 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carbonilo

Se añadió cloruro de oxalilo (1.5g, 12mmol) y DMF (una gota) a la solución de ácido 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxílico (540mg, 2mmol) en 10ml de diclorometano a t.a. La mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después, la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

Etapa E: Preparación de 2-bromo-5-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol



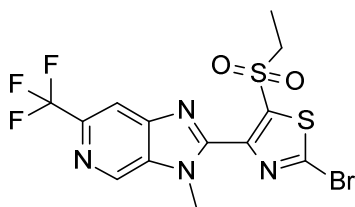
Una muestra de cloruro de 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carbonilo (310mg, 1.08mol) y N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (216mg, 1.03mol) en 10ml de tolueno se sometió a reflujo durante 24h y después se concentró la mezcla al vacío. El producto en bruto se sometió a reflujo durante 16h en 10ml de AcOH, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,31 (t, 3H), 3,07-3,09 (c, 2H), 4,16 (s, 3H), 8,17(s, 1H), 9,15 (s, 1H);

¹⁹F-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ -65,75 (s, 3F);

ESI-MS: 424(M+H⁺).

Etapas F: Preparación de 2-bromo-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto I-9, tabla I)



(Compuesto I-9, tabla I)

Una muestra de 2-bromo-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (212mg, 0.5mmol) y m-CPBA (431mg, 2.5mmol) en 10ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de Na₂CO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

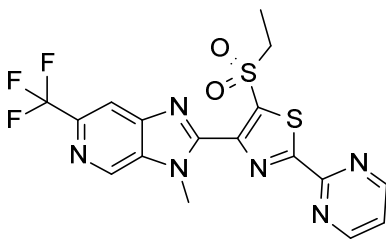
P.f.: 177-179°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,05 min; 455/457 (M+H).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,28-1,31 (t, 3H), 4,05-4,08 (m, 5H), 830 (s, 1H), 9,25 (s, 1H);

¹⁹F-RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ -65,78(s, 3F)

Etapas G: Preparación de 5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-pirimidin-2-il-tiazol (Compuesto 32.016, ejemplo P-23, tabla P)



(Compuesto 32.016, ejemplo P-23, tabla P)

Con protección de nitrógeno, se disolvieron 2-bromo-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (228mg, 0.5mmol), PdCl₂(PPh)₂ (35mg, 0.05mmol), CuI (19mg, 0.1mmol) y tributil(pirimidin-2-il)estannano (369mg, 1mmol) en 20ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 2h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

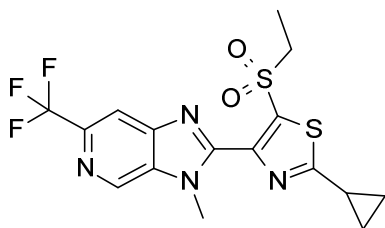
P.f.: 258-260°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 0,97 min; 455 (M+H).

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,50 (t, 3H), 4,03-4,05 (c, 2H), 4,13 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,96 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (300MHz, CDCl₃) δ -69,58 (s, 3F)

Ejemplo H-18: Preparación de 2-ciclopropil-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 32.021, ejemplo P-22, tabla P)



(Compuesto 32.021, ejemplo P-22, tabla P)

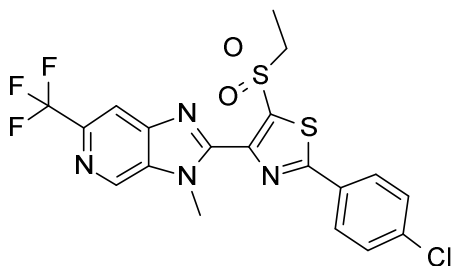
Con protección de nitrógeno, se disolvieron 2-bromo-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (273mg, 0.6mmol), Pd(PPh₃)₄ (9mg, 0.06mmol), K₂CO₃ (249mg, 1.8mmol) y ácido ciclopropilborónico (103mg, 1.2mmol) en 20ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 20h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 167-168°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,05 min; 417 (M+H).

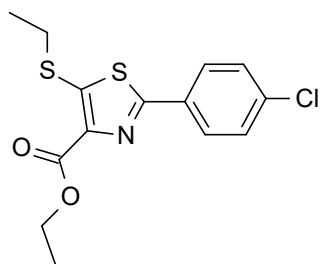
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,25 (m, 2H), 1,29-1,33 (m, 2H), 1,41-1,45 (t, 3H), 2,36-2,40 (m, 1H), 3,93-3,99 (c, 2H), 4,03 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (300MHz, CDCl₃) δ -71,34 (s, 3F)

Ejemplo H-19: Preparación de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 32.004, ejemplo P-19, tabla P)



(Compuesto 32.004, ejemplo P-19, tabla P)

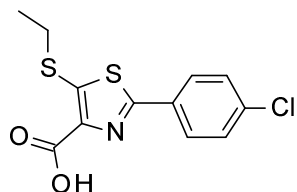
Etapas A: Preparación de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo



Con protección de nitrógeno, se disolvieron 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo (296 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (235 mg, 1.5 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Después, se vertió la mezcla en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,25-1,37m, 6H), 3,09-3,12 (c, 2H), 4,26-4,31 (c, 2H), 7,53-7,55 (dd, 2H), 7,85-7,88 (dd, 2H); ESI-MS: 328(M+H⁺).

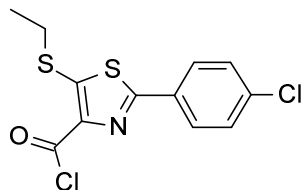
Etapas B: Preparación de ácido 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxílico



Se agitó una mezcla de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo (721 mg, 2.2 mmol) y NaOH (440 mg, 11 mmol) en 20 ml de agua y 40 ml de THF a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se concentró al vacío. Después, se filtró el precipitado depositado, se lavó con agua tres veces y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

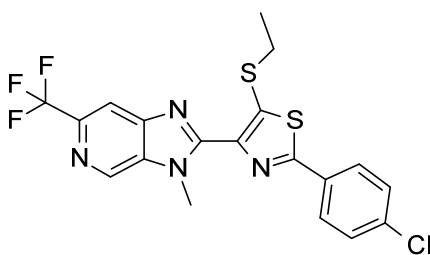
¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32-1,36 (t, 3H), 3,04-3,07 (c, 2H), 7,52-7,55 (dd, 2H), 7,85-7,87 (dd, 2H).
ESI-MS: 299(M+Na⁺).

Etapa C: Preparación del compuesto cloruro de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carbonilo



- 5 Se añadió una muestra de cloruro de oxalilo (1.14 g, 9 mmol) y DMF(una gota) a la solución de ácido 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxílico (450 mg, 1.5 mmol) en 10ml de diclorometano a t.a. La mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después, la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

Etapa D: Preparación de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 31.004, ejemplo P-27, tabla P)



- 10 (Compuesto 31.004, ejemplo P-27, tabla P)

Una muestra de cloruro de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-tiazol-4-carbonil (541 mg, 1.7 mol) y N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (325 mg, 1.7 mol) en 10 ml de tolueno se sometió a reflujo durante 48 h y después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se sometió a reflujo durante 16 h en 10 ml de AcOH, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

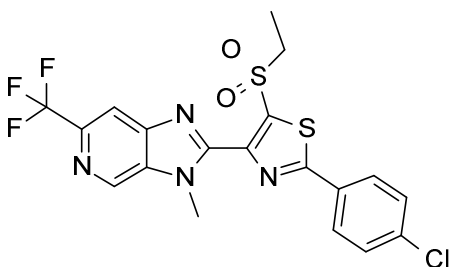
- 15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,27-1,32 (t, 3H), 4,03-4,07 (c, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,86(d, 2H), 8,31(s,1H), 9,12 (s,1H).

¹⁹F-RMN (300MHz, CDCl₃) δ -68,3(s, 3F).

ESI-MS:509(M+Na⁺).

Etapa E: Preparación de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (Compuesto 32.004, ejemplo P-19, tabla P)

- 20



(Compuesto 32.004, ejemplo P-19, tabla P)

Una muestra de 2-(4-clorofenil)-5-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazol (168 mg, 0.37 mmol) y *m*-CPBA (323 mg, 1.87 mmol) en 10 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de Na₂CO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

- 25

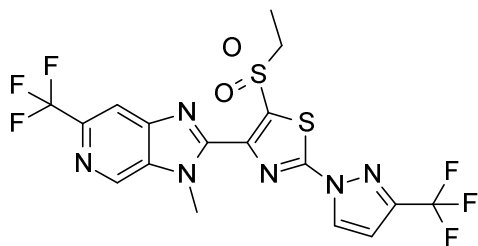
P.f: 215-216°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,22 min; 487 (M+H).

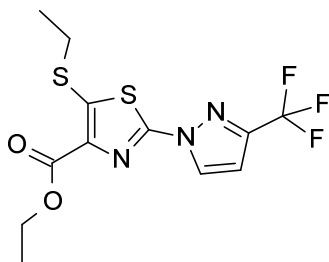
- 30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,50 (t, 3H), 4,06-4,08 (c, 2H), 4,14 (s, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,94(d,2H), 8,12(s, 1H), 8,97(s, 1H).

¹⁹F-RMN (300MHz, CDCl₃) δ -70,69(s, 3F);

Ejemplo H-20: Preparación de 5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (Compuesto 32.017, ejemplo P-20, tabla P)



(Compuesto 32.017, ejemplo P-20, tabla P)

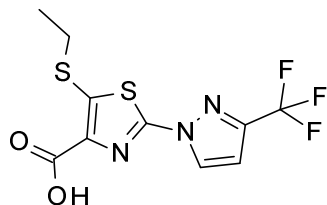
Etapa A: Preparación de 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carboxilato de etilo

Con protección de nitrógeno, se disolvieron 2-bromo-5-etilsulfanil-tiazol-4-carboxilato de etilo (296 mg, 1 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol), DMEDA (9 mg, 0.1 mmol), K₂CO₃ (553 mg, 4 mmol) y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (544 mg, 4 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 3h. Después, la mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26-1,36 (t, 3H), 3,09-3,15 (c, 2H), 4,26-4,31 (c, 2H), 7,13 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

¹⁹F-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) δ -66,14 (s, 3F).

ESI-MS: 352(M+H⁺).

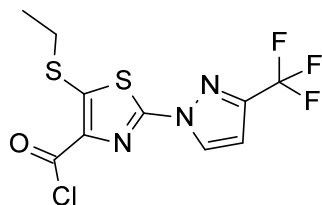
Etapa B: Preparación de ácido 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carboxílico

Una mezcla de 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1.42 mol) y NaOH (284 mg, 7.1 mol) en 20 ml de agua y 40 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se concentró al vacío. Después, se filtró el precipitado depositado, se lavó con agua tres veces y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32-1,35 (t, 3H), 3,07-3,13 (c, 2H), 7,13 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 13,28 (s, 1H)

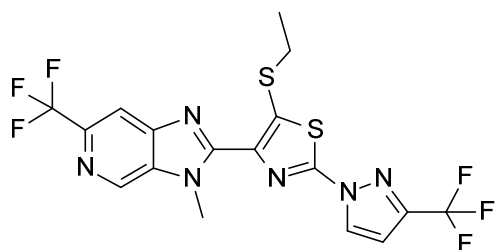
¹⁹F-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) δ -66,80 (s, 3F);

ESI-MS: 322(M-1).

Etapa C: Preparación de cloruro de 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carbonilo

Una muestra de cloruro de oxalilo (1.14 g, 9 mmol) y DMF (una gota) se añadió a una solución de ácido 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carboxílico (485 mg, 1.5 mmol) en 10 ml de diclorometano a t.a. La mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después, se concentró la mezcla al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa D: Preparación de 5-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (Compuesto 31.017, ejemplo P-21, tabla P)



(Compuesto 31.017, ejemplo P-21, tabla P)

Una muestra de cloruro de 5-etilsulfanil-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol-4-carbonilo (574 mg, 1.68 mol) y N3-metil-6-(trifluorometil)piridin-3,4-diamina (325 mg, 1.7 mol) en 10 ml de tolueno se sometió a reflujo durante 48 h y después, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

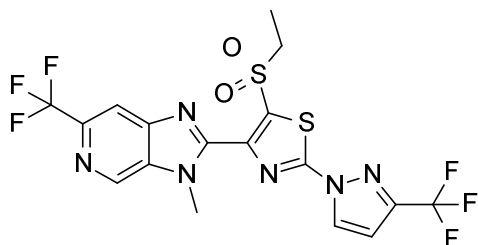
P.f.: 194-196°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,28 min; 479 (M+H).

¹H-RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30-1,34 (t, 3H), 3,13-3,15 (c, 2H), 4,24 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,17 (s, 1H)

¹⁹F-RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) δ -67,37(s, 3F), -70,59 (s, 3F)

Etapas E: Preparación de 5-etilsulfonil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (Compuesto 32.017, ejemplo P-20, tabla P)



(Compuesto 32.017, ejemplo P-20, tabla P)

Se agitó 5-etilsulfanil-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-2-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]tiazol (200 mg, 0.42 mmol) y *m*-CPBA (361 mg, 2.09 mmol) en 10 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en una solución saturada de Na₂CO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

P.f.: 100-101°C

LCMS (Método 1): tiempo de retención: 1,19 min; 512 (M+H).

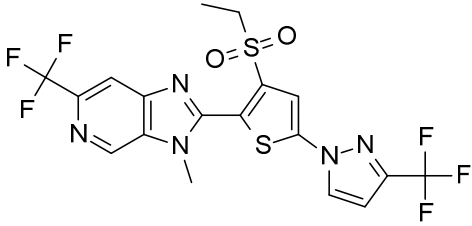
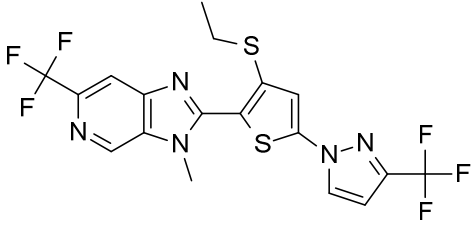
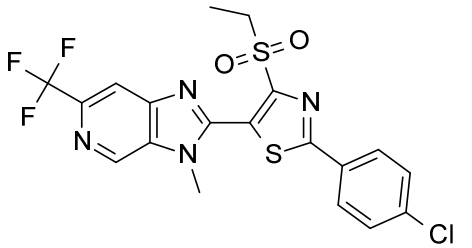
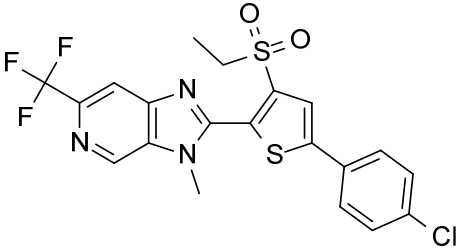
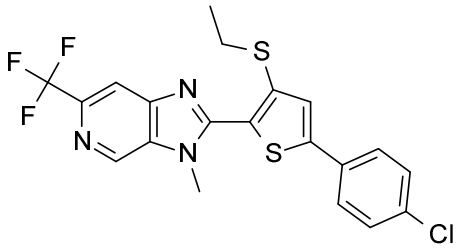
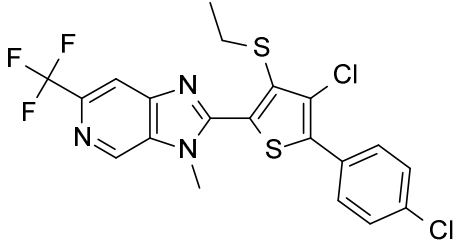
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,47-1,51(t, 3H), 4,00-4,04 (c, 2H), 4,11 (s, 3H), 6,83(s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,98 (s, 1H)

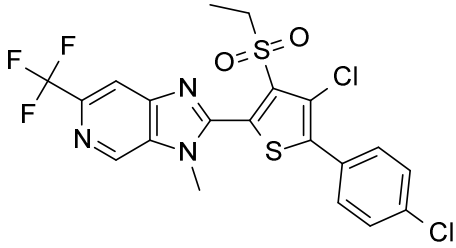
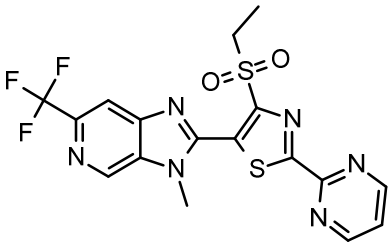
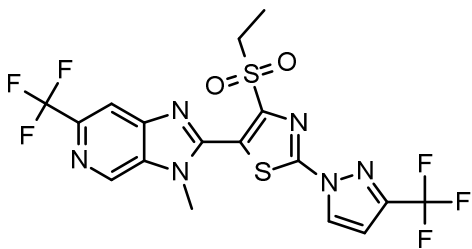
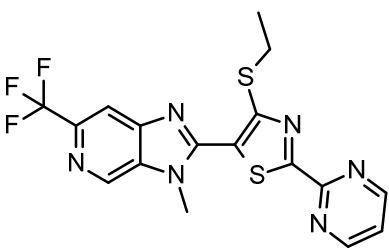
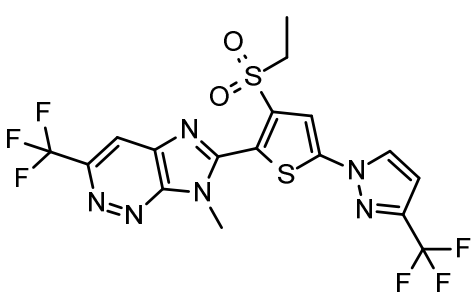
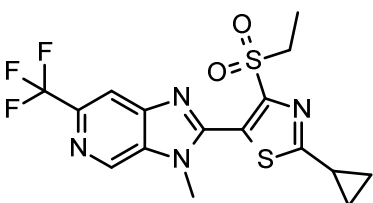
¹⁹F-RMN (300MHz, CDCl₃) δ -62,87(s, 3F), -66,19 (s, 3F)

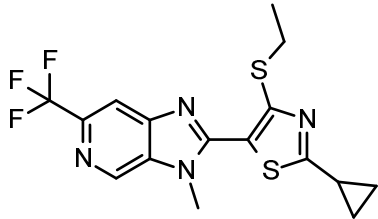
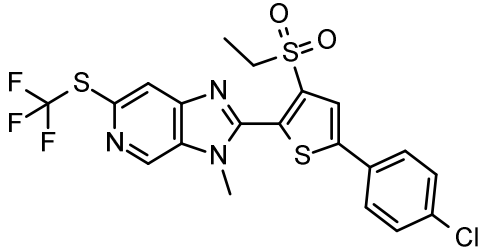
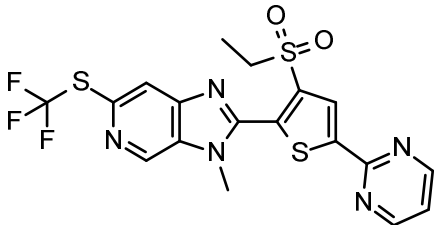
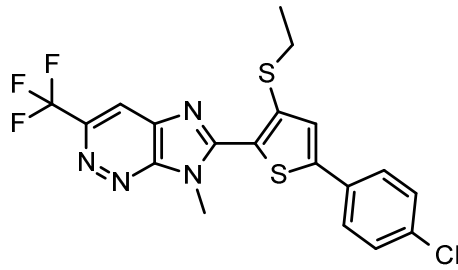
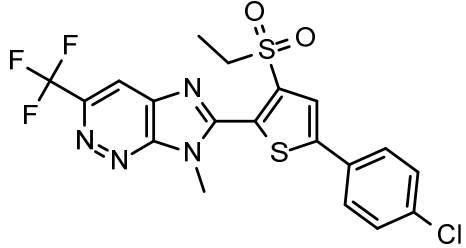
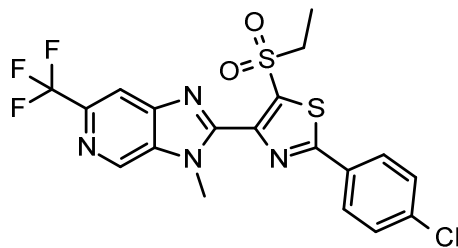
Los compuestos en las tablas 1-38 pueden prepararse de manera análoga a los métodos descritos anteriormente.

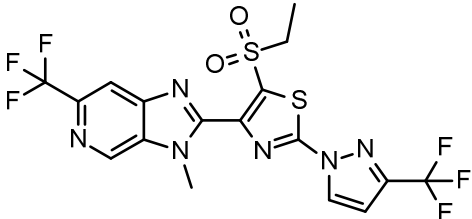
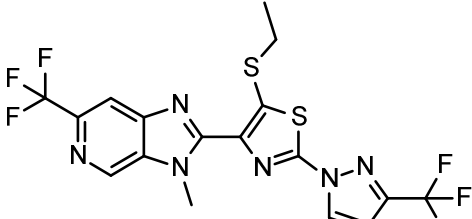
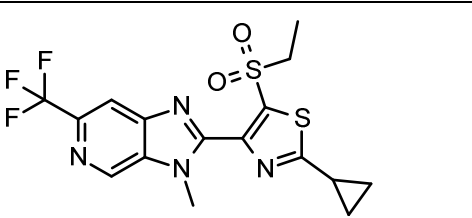
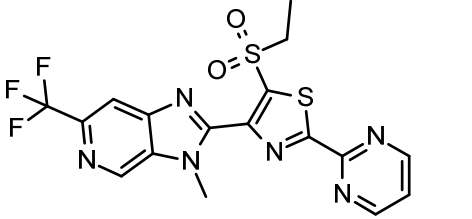
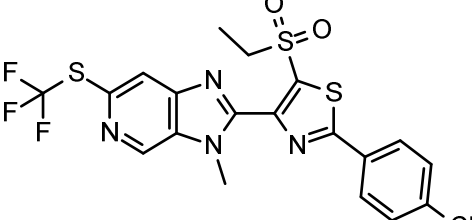
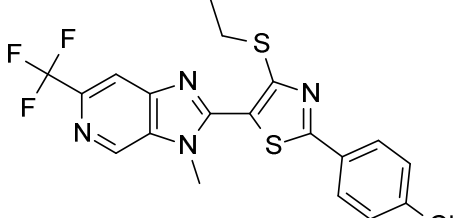
Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

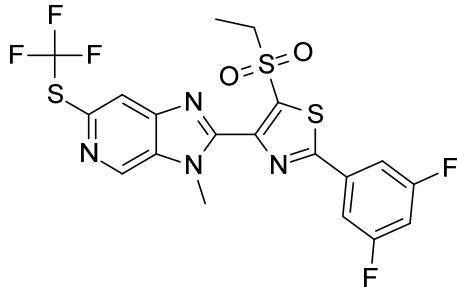
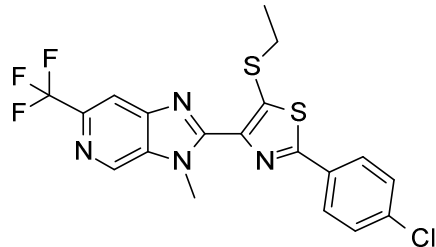
Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P-1		1,13	520	1	181 - 183

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P-2		1,06	510	1	173 - 175
P-3		1,16	478	1	162 - 164
P-4		1,03	487	1	230 - 232
P-5		1,08	486	1	170 - 172
P-6		1,21	454	1	146 - 148
P-7		1,29	488	1	116 - 118

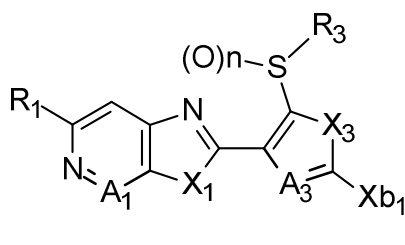
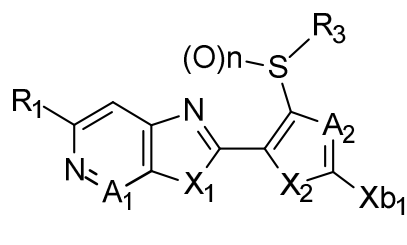
Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P-8		1,14	520	1	212 - 214
P-9		0,87	455	1	-
P-10		1,07	511	1	185 - 187
P-11		0,96	423	1	230 - 232
P-12		1,10	512	1	162 - 164
P-13		0,94	417	1	166 - 168

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P-14		1,14	385	1	97 - 99
P-15		1,20	519	1	148 - 150
P-16		1,01	487	1	261 - 262
P-17		1,27	455/457	1	205 - 207
P-18		1,13	487/489	1	166 - 168
P-19		1,22	597/489	1	215 - 216

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P-20		1,19	512	1	100 - 101
P-21		1,29	480	1	194 - 196
P-22		1,05	417	1	167 - 168
P-23		0,97	455	1	258 - 260
P-24		1,24	520	1	223 - 224
P-25		-	-	-	¹ H RMN (400Mz, DMSO-d ₆): δ 1,30 (t, 3H), 3,31 (c, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,65 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,22 (s, 1H);

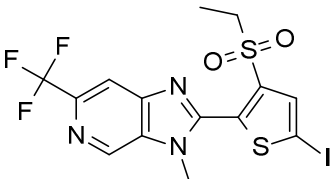
Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
P26		1,20	521	1	203-204
P27		-	-	-	¹ H-RMN (400MHz, DMSO-d ⁶) δ 1,27-1,32 (t, 3H), 4,03- 4,07 (c, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,49 (d, 2H), 7,86(d, 2H), 8,31(s,1H), 9,12 (s,1H); ¹⁹ F-RMN (300MHz, CDCl ₃) δ - 68,3(s, 3F); ESI-MS: 477(M+Na ⁺).

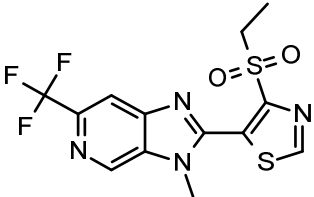
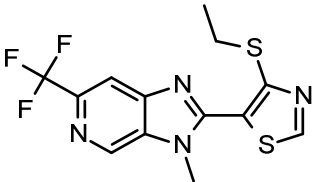
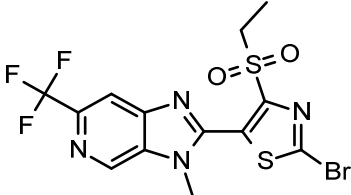
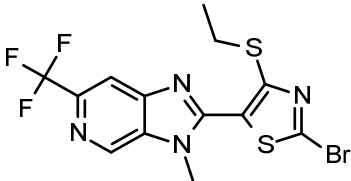
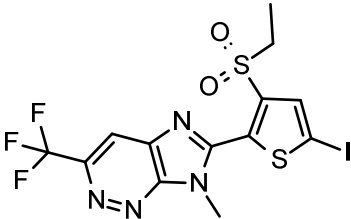
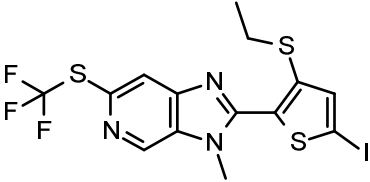
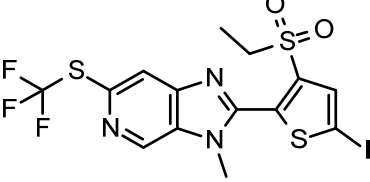
Los compuestos de fórmula IIa y IIb;



usados como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula I, donde R₁, A₁, X₁, X₂, A₂, A₃, X₃ y R₃ se describen en la fórmula I y Xb₁ es halógeno, a condición de que IIb no sea 2-bromo-5-etilsulfonyl-4-[3-metil-6-(trifluorometil)imidazo[4,5-c]piridin-2-il]tiazole, son novedosos y como tales, forman parte de la presente invención. Dichos compuestos de fórmula IIa y IIb también muestran actividad plaguicida. Los ejemplos de dichos compuestos se muestran en la tabla I.

Tabla I: Tabla de intermedios usados para preparar compuestos de fórmula I.

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
I-1		0,93	502	1	255 - 257

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
I-2		0,8	377		169 - 171
I-3		0,98	355	1	142 - 144
I-4		0,94	455/457	1	248 - 250
I-5		1,11	423/425	1	130 - 132
I-6		1,01	503	1	238 - 240
I-7		1,20	502	1	-
I-8		1,03	534	1	219 - 220

Entrada	ESTRUCTURA	TR (min)	[M+H] (experimental)	Método	P.f. °C
I-9		1,05	455/457	1	177 - 179
I-10		1,22	455/457	1	-
I-11		1,08	487/489	1	-
I-12		-	-	-	61-63

Ejemplos de formulación (% = porcentaje en peso)Ejemplo F1: Concentrados en emulsión

	a)	b)	c)
Principio activo	25 %	40 %	50 %
Dodecibencenosulfonato de calcio	5 %	8 %	6 %
Polietilenglicol éter de aceite de ricino (36 mol de EO)	5 %	-	-
Tributilfenoxipolietilenglicol éter (30 mol de EO)	-	12 %	4 %
Ciclohexanona	-	15 %	20 %
Mezcla de xileno	65 %	25 %	20 %

Se pueden preparar emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de estos concentrados diluyendo con agua.

5

Ejemplo F2: Soluciones

	a)	b)	c)	d)
Principio activo	80 %	10 %	5 %	95 %
Éter monometílico de etilenglicol	20 %	-	-	-
Polietilenglicol PM 400	-	70 %	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20 %	-	-
Aceite de coco epoxidado	-	-	1 %	5 %
Éter de petróleo (intervalo de ebullición: 160-190°)	-	-	94 %	-

Las soluciones son adecuadas para uso en forma de microgotas.

<u>Ejemplo F3: Gránulos</u>	a)	b)	c)	d)
Principio activo	5 %	10 %	8 %	21 %
Caolín	94 %	-	79 %	54 %
Sílice altamente dispersa	1 %	-	13 %	7 %
Atapulgita	-	90 %	-	18 %

Se disuelve el principio activo en diclorometano, se pulveriza la solución sobre el/los soportes y posteriormente se evapora el disolvente en vacío.

<u>Ejemplo F4: Polvos finos</u>	a)	b)
Principio activo	2 %	5 %
Sílice altamente dispersa	1 %	5 %
Talco	97 %	-
Caolín	-	90 %

Se obtienen polvos finos listos para usar mezclando íntimamente los soportes y el principio activo.

5

<u>Ejemplo F5: Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
Principio activo	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5 %	5 %	-
Laurilsulfato de sodio	3 %	-	5 %
Diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6 %	10 %
Éter octilfenoxipolietilenglicólico (7-8 mol de OE)	-	2 %	-
Sílice altamente dispersa	5 %	10 %	10 %
Caolín	62 %	27 %	-

Se mezcla el principio activo con los aditivos y se muele exhaustivamente la mezcla en un molino adecuado. Esto da polvos humectables, que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

Ejemplo F6: Gránulos extrusores

10	Principio activo	10%
	Lignosulfonato de sodio	2%
	Carboximetilcelulosa 1%	
	Caolín	87 %

El principio activo se mezcla con los aditivos y la mezcla se muele, se humedece con agua, se extrude, se granula y se seca en una corriente de aire.

15

Ejemplo F7: Gránulos recubiertos

	Principio activo	3%
	Polietilenglicol (PM 200) 3%	
20	Caolín	94 %

En una mezcladora, se aplica uniformemente el principio activo finamente molido al caolín, que se ha humedecido con el polietilenglicol. Esto da gránulos recubiertos sin polvo.

Ejemplo F8: Concentrado en suspensión

25	Principio activo	40%
	Etilenglicol 10%	
	Éter nonilfenoxipolietilenglicólico (15 mol de OE)	6 %
	Lignosulfonato de sodio	10%
	Carboximetilcelulosa 1%	
30	Solución acuosa de formaldehído al 37 %	0.2 %
	Aceite de silicona (emulsión acuosa al 75%)	0.8 %
	Agua	32 %

Se mezcla el principio activo finamente molido íntimamente con los aditivos. Se pueden preparar suspensiones de cualquier concentración deseada a partir del concentrado de suspensión así resultante por dilución con agua.

35

<u>Ejemplo F9: Polvos para el tratamiento de semillas en seco</u>	a)	b)	c)
principio activo	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5 %	5 %	5 %
ácido silícico muy dispersado	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
talco	-	-	20 %

La combinación se mezcla exhaustivamente con los adyuvantes y la mezcla se muele exhaustivamente en un molino adecuado, lo que proporciona polvos que pueden utilizarse directamente para el tratamiento de semillas.

Ejemplo F10: Concentrado emulsionable

principio activo	10 %
Éter octilfenólico de polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno)	3 %
dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %

mezcla de xilenos

50 %

Se pueden obtener emulsiones con cualquier dilución requerida, que se pueden usar para proteger plantas, a partir de este concentrado diluyendo con agua.

Ejemplo F11: Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

principios activos	40 %
propilenglicol	5 %
Copolímero de butanol PO/EO	2 %
Triestirefenol con 10-20 moles de EO	2 %
1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una solución al 20% en agua)	0,5 %
sal de calcio de pigmento monoazo	5 %
Aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75 % en agua)	0,2 %
Agua	45,3 %

- 5 La combinación finamente molida se mezcla de manera íntima con los adyuvantes, lo que proporciona un concentrado de suspensión a partir del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada diluyendo con agua. Usando dichas diluciones se pueden tratar y proteger contra la infestación por parte de microorganismos tanto plantas vivas como el material de propagación vegetal mediante pulverización, vertido o inmersión.
- 10 La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención puede ampliarse considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes mediante la adición de otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas también pueden presentar otras ventajas sorprendentes, las cuales también pueden describirse, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, mejor tolerancia por las plantas, fitotoxicidad reducida, los
- 15 insectos se pueden controlar en sus diferentes fases de desarrollo o un comportamiento mejor durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o mezcladura, durante su almacenamiento o durante su uso. Son adiciones adecuadas a los principios activos aquí presentes, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de principios activos: compuestos orgánicos de fósforo, derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados,
- 20 acilureas, derivados de piridilmetilenamino, macrólidos, neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*.

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con principios activos (la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos en las tablas 1 a 38 y P de la presente invención"):

- 25 un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en aceites de petróleo (628) + TX, un acaricida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre según la IUPAC) (910) + TX, bencensulfonato de 2,4-diclorofenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida (nombre según la IUPAC) (1295) + TX, 4-clorofenil fenil sulfona (nombre según la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocil (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amidition (870) + TX, amidoflomet [CCN] + TX,
- 30 amidotioato (872) + TX, amiton (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenoso (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre según la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacril (907) + TX, brofenvalerato + TX, bromocicleno (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofezina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenotión (947) + TX, CGA 50'439 (código de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfensón (970) + TX, sulfuro de clorfensón (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobencilato (975) + TX, cloromebuform (977) + TX, clorometiurón (978) + TX, cloropropilato (983) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, clofentezina (158) + TX, closantel [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, crotamitón [CCN] + TX, crotoxfós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (n.º de Reg. CAS: 400882-07-7) + TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX, cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfón (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinopentón (1090) + TX, dinopenton (1092) + TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxatión (1102) + TX, sulfona difenilica (nombre según la IUPAC) (1103) + TX, disulfiram [CCN] + TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapin (1113) + TX, doramectina [CCN] + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etiona (309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX,
- 55

fenazaflor (1147) + TX, fenazaquina (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad + TX, fenpiroximato (345) + TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacipirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX, flubenzimina (1167) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrins (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formation (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (473) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, ivermectina [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurón (490) + TX, malatión (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolan (1261) + TX, mesulfeno [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidación (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomilo (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, nifluridida (1309) + TX, nikkomicinas [CCN] + TX, nitrilacarb (1313) + TX, complejo de nitrilacarb y cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paratión (615) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (628) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosadona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosfamidón (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, polinactinas (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofós (662) + TX, promacilo (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidación (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, quinalfós (711) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1383) + TX, rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, spirodiclofeno (738) + TX, spiromesifen (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo) (1404) + TX, sulfiram [CCN] + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre (754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX, tetranactina (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triaratenó (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactina (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código del compuesto) + TX,

un alguicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX,

un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias constituido por abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, ivermectina [CCN] + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,

un avicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX,

un bactericida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-ona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre según la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, hidrargafeno [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratado (483) + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel (nombre según la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilinona (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomicina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomicina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal [CCN] + TX,

un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (13) + TX, *Amblyseius* spp. (19) + TX, *Anagrapta falcifera* NPV (28) + TX, *Anagrus atomus* (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (33) + TX, *Aphidius colemani* (34) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (35) + TX, *Autographa californica* NPV (38) + TX, *Bacillus firmus* (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subesp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subesp. *israelensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subesp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subesp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subesp. *tenebrionis* (nombre científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (212) + TX, *Diglyphus isaea* (254) + TX, *Encarsia formosa* (nombre científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* y *H. megidis*

- (433) + TX, *Hippodamia convergens* (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum* (nombre científico) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nombre científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y *N. lecontei* NPV (575) + TX, *Orius* spp. (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (613) + TX,
- 5 *Phytoseiulus persimilis* (644) + TX, virus de la poliedrosis nuclear multicapsídico de *Spodoptera exigua* (nombre científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (742) + TX, *Steinernema feltiae* (742) + TX, *Steinernema glaseri* (742) + TX, *Steinernema riobrave* (742) + TX, *Steinernema riobrave* (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (742) + TX, *Steinernema* spp. (742) + TX, *Trichogramma* spp. (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (844) y *Verticillium lecanii* (848) + TX,
- 10 un esterilizante del suelo seleccionado del grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre según la IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,
- un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir [CCN] + TX, busulfán [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatíf [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa [CCN] + TX, tiotepa [CCN] + TX, tretamina [CCN] y uredepa [CCN] + TX,
- 15 una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre según la IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-dodec-7-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (nombre según la IUPAC) (436) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (437) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo (nombre según la IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-icos-13-en-10-ona (nombre según la IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-al (nombre según la IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (784) + TX, acetato de (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-
- 20 dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre según la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre según la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina [CCN] + TX, brevicomina [CCN] + TX, codlelura [CCN] + TX, codelemona (167) + TX, cuclura (179) + TX, dispartura (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalura [CCN] + TX, 4-metioctanoato de etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol [CCN] + TX, frontalina [CCN] + TX, gossiplura (420) + TX, grandlura (421) + TX, grandlura I (421) + TX, grandlura II (421) + TX, grandlura III (421) + TX, grandlura IV (421) + TX, hexalura [CCN] + TX, ipsdienol [CCN] + TX, ipsenol [CCN] + TX, japonilura (481) + TX, lineatina [CCN] + TX, litlura [CCN] + TX, looplura [CCN] + TX, medlura [CCN] + TX, ácido megatomoico [CCN] + TX, metil eugenol (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (589) + TX, orflurala [CCN] + TX, oricalura (317) + TX, ostramona [CCN] + TX, siglura [CCN] + TX, sordidina (736) + TX, sulcatol [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlura A (839) + TX, trimedlura B₁ (839) + TX, trimedlura B₂ (839) + TX, trimedlura C (839) y trunc-call [CCN] + TX,
- 30 un repelente de insectos seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 2-(octiltio)etanol (nombre según la IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, adipato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etil hexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,
- 45 un insecticida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-dicloro-1-nitroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre según la IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre según la IUPAC) (1451) + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfeniletilo (nombre según la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xiloxi)etanol (nombre según la IUPAC) (986) + TX, fosfato de 2-clorovinil dietilo (nombre según la IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre según la IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre según la IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre según la IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre según la IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre según la IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre según la IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre según la IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamidrid (4) + TX, acetión [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrilo (nombre según la IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldcarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidina [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, amidition (870) + TX, amidotioato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amiton (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz

(24) + TX, anabasina (877) + TX, atidación (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractina (41) + TX, azametifs (42) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, delta endotoxinas de *Bacillus thuringiensis* (52) + TX, hexafluorosilicato de bario [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isómero de bioaletrina *S*-ciclopentenilo (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, bioresmetrina (80) + TX, Bis(2-cloroetil) éter (nombre según la IUPAC) (909) + TX, bistrifluron (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato + TX, bromfenvinfos (914) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT [CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezina (99) + TX, butacarb (926) + TX, butatíofós (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno + TX, cadusafós (109) + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre según la IUPAC) (946) + TX, carbofenotión (947) + TX, carbosulfán (119) + TX, cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX, cevadina (725) + TX, clorbicicleno (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfos (131) + TX, clorfluazurón (132) + TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortíofós (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-resmetrina + TX, cismetrina (80) + TX, clocitrina + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenato de cobre [CCN] + TX, arseniato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, cruformato (1011) + TX, criolita (177) + TX, CS 708 (código de desarrollo) (1012) + TX, cianofenós (1019) + TX, cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cihalotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato [CCN] + TX, *d*-limoneno [CCN] + TX, *d*-tetrametrina (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofuran (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona (227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentiór (1051) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós + TX, dicresilo [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, 5-metilpirazol-3-il fosfato de dietilo (nombre según la IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurón (250) + TX, dilor [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetán (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvivinfos (265) + TX, dimetilan (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) + TX, diofenolán (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxatión (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticrofós (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectina [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empenetrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etiona (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formiato de etilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (1056) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotión (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad + TX, fensulfotión (1158) + TX, fentiór (346) + TX, fentiór-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (CAS. Nº Reg.: 272451-65-7) + TX, flucufurona (1168) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenimer [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrins (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotion (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, fosmetilán (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHND (864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotrina (460) + TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofós (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfos (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocab (472) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatión (480) + TX, ivermectina [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfos (1248) + TX, hormona juvenil I [CCN] + TX, hormona juvenil II [CCN] + TX, hormona juvenil III [CCN] + TX, keleván (1249) + TX, kinopreno (484) + TX, lambda-cihalotrina (198) + TX, arseniato de plomo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofós (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirifós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidación (1253)

+ TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre según la IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, malatión (492) + TX, malonoben (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarbam (502) + TX, mecarfón (1258) + TX, menazón (1260) + TX, mefosfolan (1261) + TX, cloruro mercurioso (513) + TX, mesulfenós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanosulfonilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomilo (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metotrína (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifeno (535) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, metilcloroformo [CCN] + TX, cloruro de metileno [CCN] + TX, metoflutrina [CCN] + TX, metolcarb (550) + TX, metoxadiazona (1288) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemectina [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, mirex (1294) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina [CCN] + TX, naftalofós [CCN] + TX, naled (567) + TX, naftaleno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1303) + TX, NC-170 (código de desarrollo) (1306) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, nicotina (578) + TX, sulfato de nicotina (578) + TX, nifluridina (1309) + TX, nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + TX, nitrilcarb (1313) + TX, complejo de nitrilcarb y cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, nor nicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón (585) + TX, noviflumurón (586) + TX, etilfosfonotioato de *O*-5-dicloro-4-yodofenil *O*-etilo (nombre según la IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietil *O*-4-metil-2-oxo-2-*H*-cromen-7-ilo (nombre según la IUPAC) (1074) + TX, fosforotioato de *O,O*-dietil *O*-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo (nombre según la IUPAC) (1075) + TX, ditiopirofosfato de *O,O,O',O'*-tetrapropilo (nombre IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre según la IUPAC) (593) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxidemetón-metilo (609) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, para-diclorobenceno [CCN] + TX, paratión (615) + TX, paratión-metilo (616) + TX, penflurón [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenilo (nombre según la IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (628) + TX, PH 60-38 (código de desarrollo) (1328) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fenotrína (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosadona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosniclor (1339) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, foxim (642) + TX, foxim-metilo (1340) + TX, pirimetafós (1344) + TX, pirimicarb (651) + TX, pirimifós-etilo (1345) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, isómeros de policlorodicyclopentadieno (nombre según la IUPAC) (1346) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, tiocianato de potasio [CCN] + TX, praletrina (655) + TX, precoceno I [CCN] + TX, precoceno II [CCN] + TX, precoceno III [CCN] + TX, primidofós (1349) + TX, profenofós (662) + TX, proflutrina [CCN] + TX, promacilo (1354) + TX, promecarb (1355) + TX, propafós (1356) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidatión (1360) + TX, protiofós (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbuto [CCN] + TX, pimetrozina (688) + TX, piraclofós (689) + TX, pirazofós (693) + TX, piresmetrina (1367) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridalilo (700) + TX, piridafentión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, quassia [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinoatona (1380) + TX, quinfiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, rafoxanida [CCN] + TX, resmetrina (719) + TX, rotenona (722) + TX, RU 15525 (código de desarrollo) (723) + TX, RU 25475 (código de desarrollo) (1386) + TX, riania (1387) + TX, rianodina (nombre tradicional) (1387) + TX, sabadilla (725) + TX, escradán (1389) + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, SI-0205 (código de compuesto) + TX, SI-0404 (código de compuesto) + TX, SI-0405 (código de compuesto) + TX, silafluofeno (728) + TX, SN 72129 (código de desarrollo) (1397) + TX, arseniato de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoruro de sodio (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1399) + TX, hexafluorosilicato de sodio (1400) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, seleniato de sodio (nombre según la IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sodio [CCN] + TX, sofamida (1402) + TX, espinosad (737) + TX, spiromesifen (739) + TX, spirotetramat (CCN) + TX, sulcofuron (746) + TX, sulcofuron-sodio (746) + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfurrilo (756) + TX, sulprofos (1408) + TX, aceites de alquitrán (758) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tazimcarb (1412) + TX, TDE (1414) + TX, tebufenozida (762) + TX, tebufenpirad (763) + TX, tebupirimfós (764) + TX, teflubenzurón (768) + TX, teflutrina (769) + TX, temefós (770) + TX, TEPP (1417) + TX, teraletrina (1418) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, teta-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tiafenox + TX, tiametoxam (792) + TX, ticofós (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, hidrógeno-oxalato de tiociclam (798) + TX, tiodicarb (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tionazina (1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultap-sodio (803) + TX, turingiensina [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrina (812) + TX, transflutrina (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclórón (824) + TX, triclormetafós-3 [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, triflururón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratrídina (725) + TX, veratrína (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrina + TX, fosfuro de cinc (640) + TX, zolapofós (1469) + TX, ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19] + TX, clorantraniliprol [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflometofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, spirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflo [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (divulgado en el documento WO 2012/092115) + TX, fluxametamida (documento WO 2007/026965) + TX,

- un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por óxido de bis(tributilestaño) (nombre según la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenato de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre según la IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributilestaño (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX,
- un nematocida seleccionado del grupo de sustancias constituido por AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/ Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 3,4-diclorotetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX, butilpiridabeno + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citocininas (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furfural [CCN] + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofos (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina [CCN] + TX, cinetina (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufos + TX, selamectina [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,
- un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consiste en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX,
- un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias que consiste en acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (720) + TX,
- un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenoso (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (850) + TX, coumacloro (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, fosforoso [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escillirosida (1390) + TX, arseniato de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estricnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de cinc (640) + TX,
- un compuesto sinérgico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421 (código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,
- un repelente de animales seleccionado del grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxiclورو de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, diciclopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de cinc [CCN] y ziram (856) + TX,
- un virucida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en manina [CCN] y ribavirina [CCN] + TX,
- un protector de lesiones seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido mercúrico (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,
- y compuestos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en azaconazol (60207-31-0) + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol

[79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protioconazol [178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefón [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimate [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] + TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] + TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX, tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] + TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo [53112-28-0] + TX, fenpiclonilo [74738-17-3] + TX, fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4] + TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-19-1] + TX, R-metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace [58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX, benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona [36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX, procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8] + TX, boscalida [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo [66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX, oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3] + TX, tifluzamida [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base libre) + TX, iminoctadina [13516-27-3] + TX, azoxiestrobina [131860-33-8] + TX, dimoxiestrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina {Proc. BCPC, Congr. Int., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX, fluoxaestrobina [361377-29-9] + TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominoestrobina [133408-50-1] + TX, trifloxiestrobina [141517-21-7] + TX, orisaestrobina [248593-16-0] + TX, picoxiestrobina [117428-22-5] + TX, piracloestrobina [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-2] + TX, diclofluanida [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, tolilfluanida [731-27-1] + TX, caldo bordelés [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, oxiclورو de cobre [1332-40-7] + TX, sulfato de cobre [7758-98-7] + TX, óxido de cobre [1317-39-1] + TX, mancozeb [53988-93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-6] + TX, dinocap [131-72-6] + TX, nitrotal-isopropilo [10552-74-6] + TX, edifenós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] + TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosfodifeno [36519-00-3] + TX, pirazofos [13457-18-6] + TX, tolclofós-metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiavalicarb [413615-35-7] + TX, blasticidina-S [2079-00-7] + TX, quinometionato [2439-01-2] + TX, cloroneb [2675-77-6] + TX, clorotalonilo [1897-45-6] + TX, ciflufenamida [180409-60-3] + TX, cimoxanilo [57966-95-7] + TX, diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX, diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX, dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianona [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluzazinam [79622-59-6] + TX, flupicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, foseetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Ciazofamida) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurón [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazid [189278-12-4] + TX, piroquilon [57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quintozeno [82-68-8] + TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triázoxido [72459-58-6] + TX, tricloclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (divulgada en el documento WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (divulgada en el documento WO 2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxil]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-4-il]metil-ciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX y 1,3,5-trimetil-N-(2-metil-1-oxopropil)-N-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX, microbacterias, incluyendo: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cephalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, *Agrobacterium radiobacter* cepa K84 (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternata* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, *Azotobacter* quistes (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, *Bacillus chitinosporus* cepa CM-1 + TX, *Bacillus chitinosporus* cepa AQ746 + TX, *Bacillus licheniformis* cepa HB-2 (Biostart™ Rhizoboost®) + TX, *Bacillus licheniformis* cepa 3086 (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTIVO®) + TX, *Bacillus firmus* cepa I-1582 + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, *Bacillus mycoides* cepa AQ726 + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, *Bacillus pumilus* cepa GB34 (Yield Shield®) + TX, *Bacillus pumilus* cepa AQ717 + TX, *Bacillus pumilus* cepa QST 2808 (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ175 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ177 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ178 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 713 (CEASE® + TX, Serenade® + TX,

Rhapsody®) + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 714 (JAZZ®) + TX, *Bacillus subtilis* cepa AQ153 + TX, *Bacillus subtilis* cepa AQ743 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST3002 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST3004 + TX, *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* cepa FZB24 (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry 2Ae + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab + TX, *Bacillus thuringiensis* aizawai GC 91 (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* BMP 123 (Baritone®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* HD-1 (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX, *Bacillus thuringiensis* cepa BD#32 + TX, *Bacillus thuringiensis* cepa AQ52 + TX, *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, especies de bacterias (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, *Beauveria bassiana* GHA (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cinerea* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, hongo del cardo canadiense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, *Candida oleophila* cepa O + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenius* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, *Chromobacterium subtsugae* cepa PRAA4-1T (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmo-miniatus* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/ Carpovirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX, *Drechslera hawaiiensis* + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, *Epicoccum* spp. + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium oxysporum* (Fusaclean® / Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium* spp. + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum* + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, virus de la poliedrosis nuclear de *Helicoverpa armigera* (Helicovex®) + TX, virus de la poliedrosis nuclear de *Helicoverpa zea* (Gemstar®) + TX, Isoflavona - formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, virus de la poliedrosis nuclear de *Lymantria dispar* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microsphaeropsis ochracea* + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, *Muscodor roseus* cepa A3-5 + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, *Myrothecium verrucaria* cepa AARC-0255 (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, *Ophiostoma piliferum* cepa D97 (Silvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-97® + TX, PreFeRal®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, *Paecilomyces lilacinus* cepa 251 (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea agglomerans* (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai* (Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium frequentans* + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias solubilizantes del fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guilliermondii* + TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofaciens* (Spot-Less Biofungicide®) + TX, *Pseudomonas cepacia* + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX, *Pseudomonas corrugate* + TX, *Pseudomonas fluorescens* cepa A506 (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae* (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas fluorescens* (Zequanox®) + TX, *Pseudozyma flocculosa* cepa PF-A22 UL (Sporodex L®) + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Wood Warrior®) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX, *Pythium oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX, *Pythium periplocum* + TX, *Rhanella aquatilis* + TX, *Rhanella* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, *Rhodococcus globerulus* cepa AQ719 + TX, *Rhodosporidium diobovatum* + TX, *Rhodosporidium toruloides* + TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX, *Rhodotorula rubra* + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX, *Scytalidium uredinicola* + TX, virus de la poliedrosis nuclear de *Spodoptera exigua* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX, virus de la poliedrosis nuclear de *Spodoptera littoralis*

(Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galbus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) + TX, *Trichoderma hamatum* TH 382 + TX, *Trichoderma harzianum rifai* (Mycostar®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-22 (Trianum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Trianum-G®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-39 (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (anteriormente *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, *Trichoderma viride* cepa ICC 080 (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, *Typhula phacorrhiza* cepa 94670 + TX, *Typhula phacorrhiza* cepa 94671 + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, diversas bacterias y micronutrientes complementarios (Natural II®) + TX, diversos hongos (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus* y extractos vegetales, incluyendo aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, IGR botánica (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de colza (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, *Chrysanthemum* extracto (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiatae* (Botania®) + TX, extractos de aceite de hierbabuena de romero de clavo y aceite de tomillo (Garden insect killer®) + TX, Glicinbetaina (Greenstim®) + TX, ajo + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, aceite de nim + TX, *Nepeta cataria* (aceite de hierba gatera) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano (MossBuster®) + TX, aceite de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, piretrum + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto vegetal de *Rutaceae* (Soleo®) + TX, aceite de soja (Ortho ecosense®) + TX, aceite del árbol de té (Timorex Gold®) + TX, aceite de tomillo + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mezcla de extractos de romero, sésamo, menta piperita, tomillo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extracto de clavo, romero y menta piperita (EF 400®) + TX, mezcla de aceite de clavo, menta piperita, ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, glucam de almacenamiento de algas pardas (Laminarin®); y feromonas, incluyendo feromonas de la polilla hoja de acebo (Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone® de 3M) + TX, Feromona de la polilla del manzano (Paramount dispenser-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, feromona de la polilla de la vid (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, feromona del rodillo de hoja (MEC – LR Sprayable Pheromone® de 3M) + TX, muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, feromona de la polilla de la fruta oriental (oriental fruit moth sprayable pheromone® de 3M) + TX, feromona del barrenador del melocotonero (Isomate-P®) + TX, feromona del oxiuro del tomate (Sprayable pheromone® de 3M) + TX, polvo Entostat (extracto de aceite de palma) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11 acetato de tetradecatrienilo + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-hexadecatrienal + TX, (E + TX,Z)-7 + TX,9-acetato de dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo; y macrobacterias, incluyendo: *Aphelinus abdominalis* + TX, *Aphidius ervi* (Aphelinus-System®) + TX, *Acerophagus papaya* + TX, *Adalia bipunctata* (Adalia-System®) + TX, *Adalia bipunctata* (Adaline®) + TX, *Adalia bipunctata* (Aphidalia®) + TX, *Ageniaspis citricola* + TX, *Ageniaspis fuscicollis* + TX, *Amblyseius andersoni* (Anderline® + TX, Andersoni-System®) + TX, *Amblyseius californicus* (Amblyline® + TX, Spical®) + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex® + TX, Bugline cucumeris®) + TX, *Amblyseius fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii® + TX, Swirskii-Mite®) + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagrus fusciventris* + TX, *Anagrus kamali* + TX, *Anagrus loeckii* + TX, *Anagrus pseudococci* (Citripap®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Aphipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Aphipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX, *Aphytis lingnanensis* + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphyline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline® + TX, Tripol®) + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris* + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phyllocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX, *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug® + TX, Cryptoline®) + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus® + TX, Digline®) + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline® + TX, Minex®) + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max® + TX, Encarine® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmoceris californicus* + TX, *Eretmoceris eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Bemimix®) + TX,

Eretmocerus hayati + TX, *Eretmocerus mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX, *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, Formononetina (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB® + TX, Nemaseek® + TX, Terranem-Nam® + TX, Terranem® + TX, Larvanem® + TX, B-Green® + TX, NemAttack® + TX, Nematop®) + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H® + TX, BioNem H® + TX, Exhibitline hm® + TX, Larvanem-M®) + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System® + TX, Entomite-A®) + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m® + TX, Entomite-M®) + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoides floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natuflly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus caliginosus* (Mirical-N® + TX, Macroline c® + TX, Mirical®) + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* y *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX, *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug® + TX, Nesibug®) + TX, *Ophyra aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I® + TX, Oriline i®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L® + TX, Oriline l®) + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarhabditis hermaphrodita* (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex® + TX, Phytoline p®) + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricusps* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudoleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (complejo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semiolachet petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C® + TX, Millenium® + TX, BioNem C® + TX, NemAttack® + TX, Nemastar® + TX, Capsanem®) + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield® + TX, Nemasys F® + TX, BioNem F® + TX, Steinernema-System® + TX, NemAttack® + TX, Nemaplus® + TX, Exhibitline sf® + TX, Scia-rid® + TX, Entonem®) + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L® + TX, BioNem L® + TX, Exhibitline srb®) + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector® + TX, BioVektor®) + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiata* + TX, *Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostrinae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*, y otros compuestos biológicos, incluyendo: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, octanoato de cobre (Cueva®) + TX, trampas delta (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (Harpin) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, ferri-fosfato (Ferramol®) + TX, trampas embudo (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, Homo-brasonolida + TX, fosfato de hierro (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, MCP trampa granizo (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, trampa de feromonas (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potasio (MilStop®) + TX, sales de potasio de ácidos grasos (Sanova®) + TX, solución de silicato de potasio (Sil-Matrix®) + TX, yoduro de potasio + tiocianato de potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, veneno de araña + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, trampas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapipline y + b®) + TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, por ejemplo, [3878-19-1], se refieren al número de registro del Chemical Abstracts. Los componentes de las mezclas descritos anteriormente son conocidos. Cuando los principios activos están incluidos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; decimotercera edición; Editor: C. D. S. Tomlin; Consejo Británico para la Protección de los Cultivos], se describen en este con el número de entrada facilitado entre paréntesis anteriormente en la presente para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe con el número de entrada (1). Cuando "[CCN]" se añade anteriormente en la presente al compuesto particular, el compuesto en cuestión se incluye en el "Compendio de Nombres Comunes de Plaguicidas", que está disponible en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprole.html>.

Se hace referencia a la mayoría de los principios activos descritos anteriormente en la presente mediante el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" u otro "nombre común" relevante en casos individuales. Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación usada en su lugar se da en corchetes para el compuesto particular respectivamente; en ese caso, se usa el nombre según la IUPAC, el nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre de compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se usa una de esas denominaciones ni un "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "N.º de Reg. CAS" significa "número de registro del Chemical Abstracts".

La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula I seleccionados de las tablas 1 a 38 y P con principios activos descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado de las tablas 1 a 38 y P y un principio activo como se describe anteriormente, preferiblemente en una relación de mezcla de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1

a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, incluso más especialmente de 10:1 a 1:10, muy especialmente de 5:1 y 1:5, dándose preferencia especial a una relación de 2:1 a 1:2, y siendo asimismo preferida una relación de 4:1 a 2:1, por encima de todo en una relación de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas relaciones de mezcla están en peso.

Las mezclas descritas anteriormente pueden emplearse en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla tal como se ha descrito anteriormente a las plagas o a su entorno, con la excepción de un método para tratar el cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de las tablas 1 a 38 y P y uno o más principios activos según se describe arriba se pueden aplicar, por ejemplo, en una única forma de "mezcla lista", en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones separadas de los componentes únicos de principio activo, tales como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los principios activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno tras otro con un período razonablemente corto tal como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I seleccionados de las tablas 1 a 38 y P y los principios activos como se describe anteriormente no es esencial para que funcione la presente invención.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden comprender otros auxiliares sólidos o líquidos tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales epoxidados o no epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o adherentes, fertilizantes u otros principios activos para obtener efectos específicos, por ejemplo, bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de forma conocida *per se*, en ausencia de agentes auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el auxiliar (auxiliares). Estos procedimientos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos I para la preparación de estas composiciones también son un objeto de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, por ejemplo, mediante pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, revestimiento, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente son otros objetos de la invención. Las tasas habituales de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente de 1 a 2000 g de principio activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferiblemente de 10 a 600 g/ha.

Un método preferido de aplicación en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y la tasa de aplicación para que coincida con el peligro de infestación con la plaga en cuestión. Como alternativa, el principio activo puede alcanzar las plantas mediante el sistema de raíces (acción sistémica), empapando el emplazamiento de las plantas con una composición líquida o incorporando el principio activo en forma sólida en el emplazamiento de las plantas, por ejemplo en el suelo, por ejemplo, en forma de gránulos (aplicación al suelo). En el caso de los cultivos de arrozales, dichos gránulos pueden introducirse en forma dosificada en el arrozal anegado.

Los compuestos de la invención y las composiciones de estos también son adecuados para la protección del material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación puede tratarse con el compuesto antes de la siembra, por ejemplo, la semilla puede tratarse antes de la siembra. Como alternativa, el compuesto puede aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), ya sea empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando el material de propagación se planta en el sitio de aplicación, por ejemplo, en el surco de siembra durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal así tratado son objetos adicionales de la invención. Las tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y las plagas/los hongos que se van a controlar y generalmente están entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferiblemente entre 5 y 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como entre 10 y 100 gramos por 100 kg de semillas.

El término semilla abarca semillas y propágulos vegetales de todo tipo, que incluyen, sin carácter limitante, semillas propiamente dichas, trozos de semillas, brotes nuevos, mies, bulbos, frutos, tubérculos, granos, rizomas, esquejes, brotes cortados y similares, y en una realización preferida se refiere a las semillas propiamente dichas.

La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con o que contienen un compuesto de fórmula I. El término "recubierto o tratado con y/o que contiene" generalmente significa que el principio activo está en su mayor parte en la superficie de la semilla en el momento de aplicación, aunque una parte mayor o menor del ingrediente puede penetrar en el material de semilla, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto de semilla se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención pone a disposición un material de propagación vegetal adherido al mismo con un compuesto de fórmula (I). Además, con ello se pone a disposición una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).

El tratamiento de semillas comprende todas las técnicas adecuadas de tratamiento de semillas conocidas en la técnica, tales como la desinfección de semillas, el recubrimiento de semillas, el espolvoreado de semillas, el remojo de semillas y la granulación de semillas. La aplicación de tratamiento de semillas del compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido, tal como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra / plantación de las semillas.

Ejemplos Biológicos:

Ejemplo B1: Bemisia tabaci (mosca blanca del algodón): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de algodón sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con moscas blancas adultas. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de la incubación. Los compuestos a continuación dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-4, P-5, P-10, P-14, P-15 y P-18.

Ejemplo B2: Diabrotica balteata (gusano de la raíz del maíz)

Se trataron brotes de maíz colocados en una capa de agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO mediante pulverización. Después del secarlas, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6 a 10 por pocillo). Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad y la inhibición del crecimiento en comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación. El siguiente compuesto dio un efecto de al menos 80% en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-10, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-18, P-19, P-20, P-21, P-22, P-23, P-26, I-1, I-3, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-11.

Ejemplo B3: Euschistus heros (chinche hedionda neotropical)

Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm de DMSO. Después del secado, la hoja se infestó con ninfas N2. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad y la inhibición del crecimiento en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación. El siguiente compuesto dio un efecto de al menos 80% en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-1, P-2, P-4, P-5, P-6, P-7, P-10, P-12, P-15, P-16, P-18, P-20, P-22, I-7 y I-8.

Ejemplo B4: Frankliniella occidentalis (arañuela de las flores occidental): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de *Frankliniella* de edades variadas. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad 7 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-4, P-5, P-6, P-10, P-15 y P-18.

Ejemplo B5: Myzus persicae (pulgón verde del melocotonero): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en una placa de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de pulgón de edades variadas. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad 6 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-1, P-2, P-4, P-5, P-10, P-12, P-13, P-14, P-15, P-18, P-22, I-1, I-5, I-7 y I-8.

Ejemplo B6: Myzus persicae (pulgón verde del melocotonero). Actividad sistémica

Se colocaron raíces de plántulas de guisante infestadas con una población de pulgón de edades variadas directamente en las soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000. Se evaluó la mortalidad en las muestras 6 días después de colocar las plántulas en las soluciones de ensayo. Los compuestos a continuación dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de ensayo de 24 ppm:

P-9 y P-13.

Ejemplo B7: Myzus persicae (pulgón verde del melocotonero). Actividad intrínseca

Los compuestos de ensayo preparados a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO se aplicaron con una pipeta en placas de microvaloración de 24 pocillos y se mezclaron con una solución de sacarosa. Las placas se cerraron con un Parafilm estirado. Se colocó una plantilla de plástico con 24 orificios en la placa y se colocaron plántulas de guisantes infestadas directamente en el Parafilm. La placa infestada se cerró con un papel secante de gel y otra plantilla de plástico y luego se volcó. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad 5 días después

de la infestación. Los siguientes compuestos provocaron al menos un 80 % de mortalidad a una tasa de ensayo de 12 ppm:

P-14 y I-7.

Ejemplo B8: *Plutella xilostella* (palomilla dorso de diamante)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con dieta artificial con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO mediante pipeteo. Después del secado, las placas se infestaron con larvas L2 (de 10 a 15 por pocillo). Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad y la inhibición del crecimiento en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación. El siguiente compuesto dio un efecto de al menos 80% en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-1, P-2, P-3, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-18, P-20, P-22, P-23, P-24, P-26, I-1, I-6, I-7, I-8 y I-10.

Ejemplo B9: *Spodoptera littoralis* (gusanos de las hojas de algodón egipcio)

Se colocaron discos foliares de algodón sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad, el efecto contra la alimentación y la inhibición del crecimiento en comparación con muestras no tratadas 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* mediante una muestra de ensayo se da cuando al menos una de las categorías de mortalidad, efecto anti-alimentador e inhibición del crecimiento es mayor que la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado un control de al menos 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm: P-1, P-2, P-4, P-5, P-6, P-7, P-8, P-10, P-12, P-13, P-14, P-15, P-16, P-18, P-19, P-20, P-22, P-23, P-24, P-26, I-1, I-6 y I-8.

Ejemplo B10: *Spodoptera littoralis* (gusanos de las hojas de algodón egipcio) Actividad sistémica

Los compuestos de ensayo se aplicaron mediante pipeta a partir de soluciones madre de 10'000 ppm en DMSO en placas de 24 pocillos y se mezclaron con agar. Se colocaron semillas de lechuga en el agar y la placa de múltiples pocillos se cerró con otra placa que contenía también agar. Después de 7 días, el compuesto se había absorbido por las raíces y la lechuga creció en la placa que hace de tapa. Las hojas de lechuga entonces se separaron en la placa que hace de tapa. Huevos de *Spodoptera* se pipetearon a través de una plantilla de plástico en un papel de transferencia de gel húmedo y la placa de la tapa se cerró con él. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad, el efecto anti-alimentario y la inhibición del crecimiento en comparación con las muestras no tratadas 6 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos el 80% en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-alimentación o inhibición del crecimiento) a una tasa de ensayo de 12.5 ppm:

P-1, P-4, P-5, P-10, P-13, P-15, P-18, I-1, I-6 y I-7.

Ejemplo B11: *Tetranychus urticae* (arañuela de dos manchas): Actividad de alimentación/contacto

Se pulverizaron discos de habas en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de edades variadas. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad en la población mixta (fases móviles) 8 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-6 y I-1.

Ejemplo B12: *Thrips tabaci* (arañuela de la cebolla) Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10'000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de edades variadas. Las muestras se evaluaron en cuanto a la mortalidad 6 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos el 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P-5, P-10, P-15 y P-18.

Ejemplo B13: *Aedes aegypti* (mosquito de la fiebre amarilla):

Se aplicaron soluciones de ensayo, a una tasa de aplicación de 200 ppm en etanol, a placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez secos los depósitos, se añadieron a cada pocillo cinco hembras adultas de *Aedes aegypti* con edades comprendidas entre dos y cinco días, y se alimentaron con una solución de sacarosa al 10% en un lecho de algodón. Se evaluó la paralización una hora después de la introducción, y se evaluó la mortalidad 24 y 48 horas después de la introducción. Los siguientes compuestos dieron al menos un 80 % control de *Aedes aegypti* después de 48 h y/o 24 h:

P-1, P-4, P-5, P-6 y P-15.

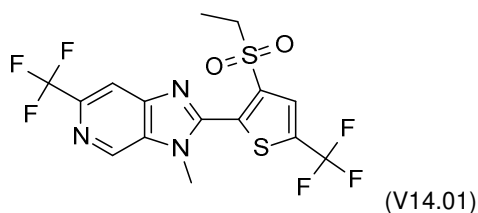
Ejemplo B14: *Anopheles stephensi* (mosquito del paludismo de la India):

Se aplicaron soluciones de ensayo, a una tasa de aplicación de 200 ppm en etanol, a placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez que los depósitos estuvieron secos, se añadieron cinco *Anopheles stephensi* hembra adultos de dos a cinco días de edad a cada pocillo, y se mantuvieron con una solución de sacarosa al 10 % en un tapón de algodón hidrófilo. Se evaluó la paralización una hora después de la introducción, y se evaluó la mortalidad 24 y 48 horas después de la introducción. Los siguientes compuestos dieron al menos un 80 % de control de *Anopheles stephensi* después de 48 h y/o 24 h:

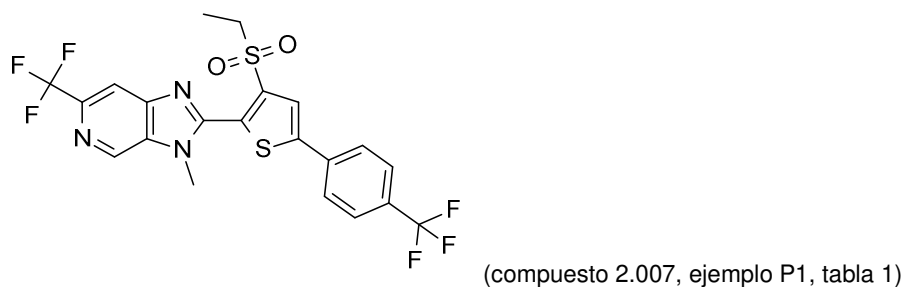
P-1, P-4, P-5, P-6 y P-15.

Ejemplo comparativo:

Compuesto de la técnica anterior: Compuesto V14.01 descrito en la página 198 del documento WO 2015/000715:



Compuesto de la presente invención:



Los compuestos V14.01 y P1 son estructuralmente idénticos, excepto por la inserción de un grupo fenilo, entre el anillo de tiofeno y el sustituyente CF₃.

Ejemplo B13:

Acción insecticida contra *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz), *Plutella xilostella* (polilla de dorso diamante) y *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón egipcio). Los ensayos se llevaron a cabo como se describe en los ejemplos biológicos B2, B8 y B9, respectivamente, comunicándose la actividad de alimentación/contacto larval (solo mortalidad) como valores de punto de rotura (BP₈₀) en partes por millón (es decir, la concentración más baja que da un 80% de mortalidad larval).

Tabla B13: Acción insecticida contra *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz), *Plutella xilostella* (polilla de dorso diamante) y *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón egipcio).

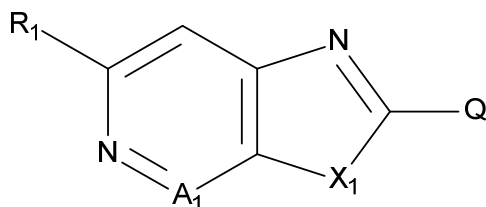
Compuesto n.º	Compuesto	Valores de BP ₈₀ en ppm		
		<i>Diabrotica balteata</i>	<i>Plutella xilostella</i>	<i>Spodoptera littoralis</i>
V14,01		50	50	50
2.007, ejemplo P1, tabla 1		0,8	0,8	0,8

Como resulta evidente a partir de la tabla B13, el compuesto 2.007 (ejemplo P1 de la tabla P) de acuerdo con la presente invención muestra una actividad insecticida superior contra *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz), *Plutella xilostella* (polilla de dorso diamante) y *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón egipcio) en comparación con el compuesto V14.01 de la técnica anterior.

No se esperaba esta sorprendente mejora de la actividad insecticida debido a la estrecha similitud estructural de estos compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I),

en donde

A₁ es metina, nitrógeno o el N-óxido;

R₁ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y ciano; o

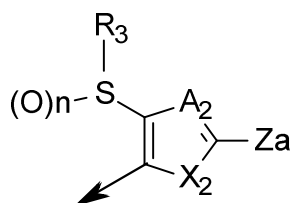
R₁ es haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfenilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo, O(haloalquilo C₁-C₄) o -C(O)haloalquilo C₁-C₄; o

R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C₁-C₄;

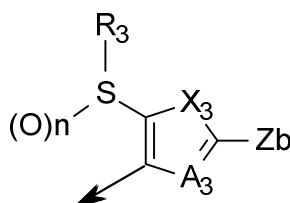
X₁ es nitrógeno sustituido con R₂, en donde R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; o

X₁ es oxígeno o azufre;

Q es un grupo Qa o Qb;



Qa



Qb

en donde la flecha representa el punto de unión a la fórmula I y en donde Za y Zb, independientemente entre sí, son fenilo que puede estar mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄sulfanilo, haloalquil C₁-C₄sulfenilo, haloalquil C₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄;

A₂ es CR₄ o nitrógeno;

A₃ es CR₅ o nitrógeno;

R₃ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄; o

R₃ es cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄ mono o polisustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C₁-C₄; o

R₃ es alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R₄ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

R₅ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₄;

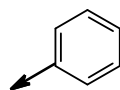
X₂ es oxígeno o azufre;

X₃ es oxígeno o azufre;

n es 0, 1 o 2;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros agroquímicamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Za y Zb, independientemente entre sí, son de fórmula J-0:



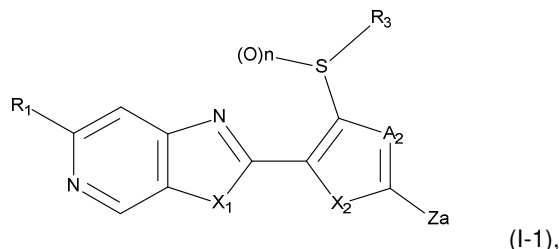
J-0

en donde cada grupo J-0 está mono, di o trisustituido con Rx, en donde

cada Rx se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄.

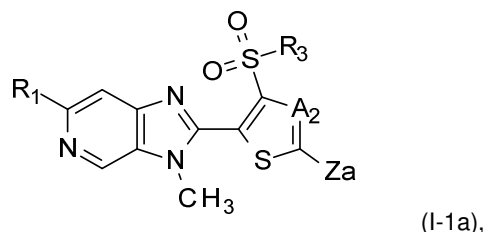
5

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-1)



en donde R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

10 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-1a)

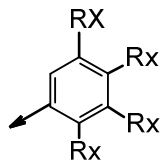


en donde

A₂ es nitrógeno, metina o C-Cl;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

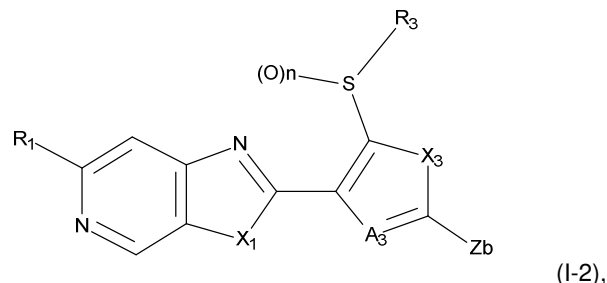
15 R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; y Za es de fórmula J-0



en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄.

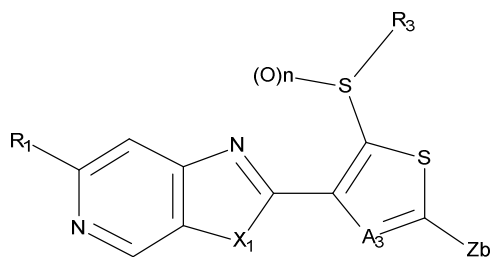
20

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-2)



25 en donde R₁, A₃, X₁, X₃, n y Zb son como se han definido en la fórmula I en la reivindicación 1; R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-2a)



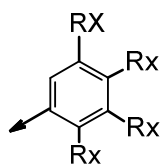
(I-2a),

en donde

A₃ es nitrógeno o metina;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

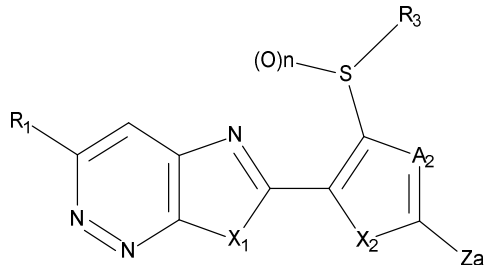
- 5 R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; y Zb es de fórmula J-0



J-0

- 10 en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄.

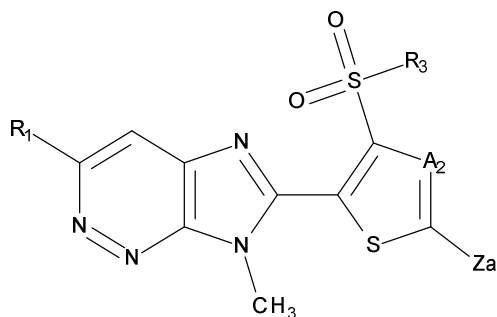
7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-3)



(I-3),

15 en donde R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-3a)



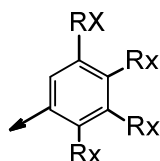
(I-3a),

20 en donde

A₂ es nitrógeno o metina;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

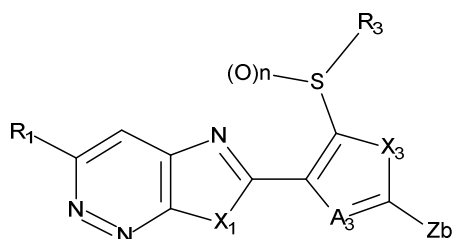
R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; Za es de fórmula J-0



J-0

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo y -C(O)haloalquilo C₁-C₄.

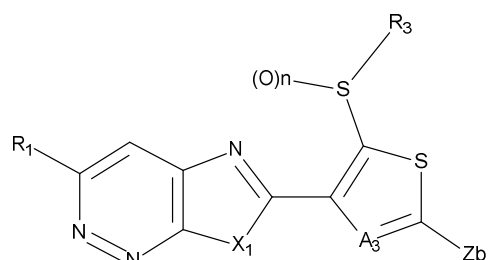
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-4)



(I-4),

en donde R₃ es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o ciclopropilmetilo; y X₁ es N-metilo, oxígeno o azufre.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I-4a)



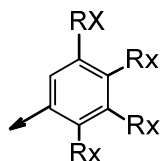
(I-4a),

en donde

A₃ es nitrógeno o metina;

R₃ es alquilo C₁-C₄;

R₁ es haloalquilo C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo o haloalquil C₁-C₄ sulfonilo; y Zb es de fórmula J-0



J-0

en donde cada Rx se selecciona, independientemente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ sulfanilo, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, -C(O)alquilo C₁-C₄, haloalquil C₁-C₄ sulfanilo, haloalquil C₁-C₄ sulfinilo, haloalquil C₁-C₄ sulfonilo o -C(O)haloalquilo C₁-C₄.

11. Una composición plaguicida que comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o, cuando sea adecuado, un tautómero del mismo, en cada caso en forma libre o en una forma de sal que se puede usar en agroquímica, como principio activo y al menos un agente auxiliar.

12. Un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición de acuerdo con la reivindicación 11 a las plagas o a su entorno, con la excepción de un método para el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.

13. Un método para la protección de semillas frente al ataque por plagas, que comprende tratar las semillas o el sitio en el que se plantan las semillas con una composición de acuerdo con la reivindicación 11.