

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 188**

51 Int. Cl.:

A01P 17/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2015 PCT/EP2015/075205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2015 E 15787216 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3214939**

54 Título: **Derivados policíclicos activos como plaguicidas con sustituyentes que contienen azufre**

30 Prioridad:

07.11.2014 EP 14192265

19.12.2014 EP 14199338

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EDMUNDS, ANDREW;
JEANGUENAT, ANDRÉ;
JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL y
MUEHLEBACH, MICHEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 791 188 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).

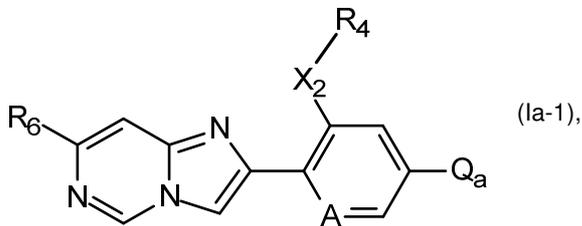
DESCRIPCIÓN

Derivados policíclicos activos como plaguicidas con sustituyentes que contienen azufre

5 La presente invención se refiere a derivados policíclicos activos como plaguicidas, en particular activos como insecticidas, que contienen sustituyentes de azufre, a intermediarios para la preparación de dichos compuestos, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a su uso para controlar plagas animales (incluidos artrópodos y en particular insectos o representantes del orden *Acarina*).

Los compuestos heterocíclicos con acción plaguicida se conocen y describen, por ejemplo, en WO 2012/086848 y WO 2013/018928.

10 De acuerdo con la invención, se han encontrado ahora novedosos derivados anulares policíclicos activos como plaguicidas con azufre que contienen sustituyentes de fenilo y piridilo representados por los compuestos de fórmula la-1, la-2 o la-3.



15 en donde

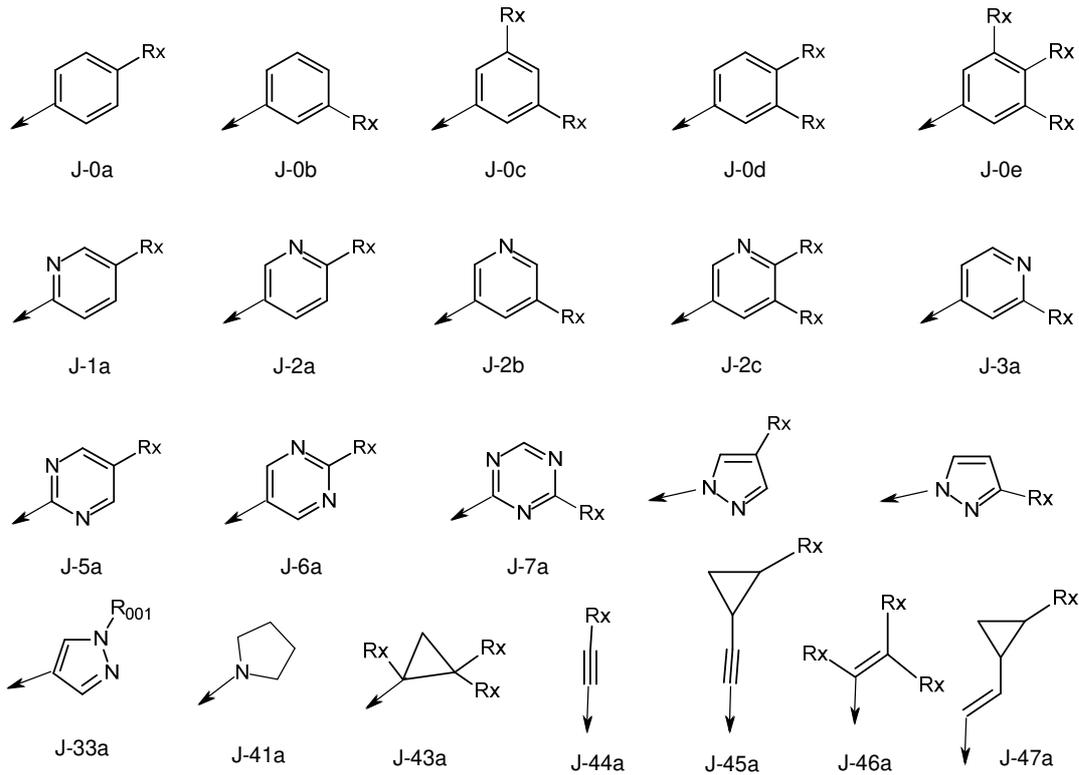
A es CH o N;

X₂ es S o SO₂;

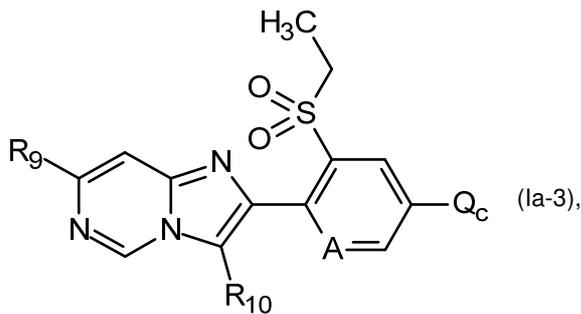
R₄ es alquiloC₁-C₄;

R₆ es haloalquiloC₁-C₄; y

20 Q_a se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



5 en donde cada Rx se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, haloalcoxi_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4}, alquilsulfanilo_{C1-C4}, alquil_{C1-C4}sulfinilo, alquil_{C1-C4}sulfonilo, -C(O)alquilo_{C1-C4}, haloalquilsulfanilo_{C1-C4}, haloalquil_{C1-C4}sulfinilo, haloalquil_{C1-C4}sulfonilo y -C(O)haloalquilo_{C1-C4}; y R₀₀₁ es hidrógeno o alquilo_{C1-C2}; o fórmula la-2 tal como se define en la reivindicación 2 anexada o

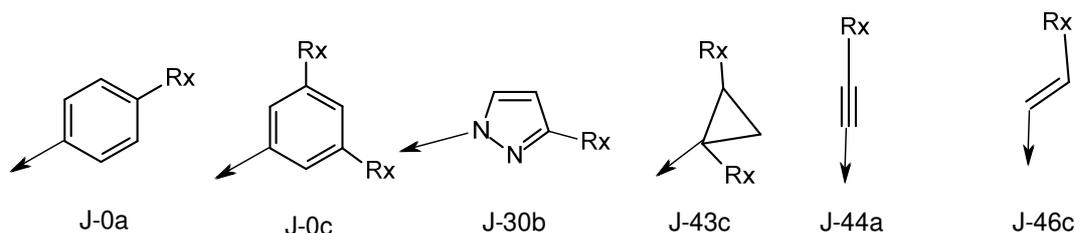


en donde

10 A es CH o N;

R₉ es haloalquilo C_{1-C4};

R₁₀ es hidrógeno o alquilo_{C1-C2} y Q_c se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



en donde Rx se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4} y haloalcoxi_{C1-C4}, en particular hidrógeno, halógeno, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4} y haloalcoxi_{C1-C4}. En dichos compuestos preferidos de fórmula la-3, Rx se selecciona preferiblemente independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquilo_{C1-C4} y halógeno;

o sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula la-1, la-2 o la-3 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 fosfórico o un ácido halídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tal como ácidos alcanocarboxílicos_{C1-C4} que son insustituídos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno, por ejemplo ácido acético, tal 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 ácido alcano- o arilsulfónicos_{C1-C4} que son insustituídos o sustituidos, por ejemplo por halógeno, por ejemplo ácido metano- o p-toluenosulfónico. 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 amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o trialquilamina inferior, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

Los grupos alquilo de las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena recta o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros ramificados. Alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo se derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden ser mono o poliinsaturados. Di-alquil_{C1}amino es dimetilamino.

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

Los grupos haloalquilo tienen preferentemente una cadena con una longitud 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-tetrafluoroetil y 2,2,2-tricloroetilo.

Alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi y también el pentiloxi isomérico y los radicales hexiloxi.

Los grupos alcoxialquilo tienen preferentemente una cadena con una longitud de 1 a 6 átomos de carbono.

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

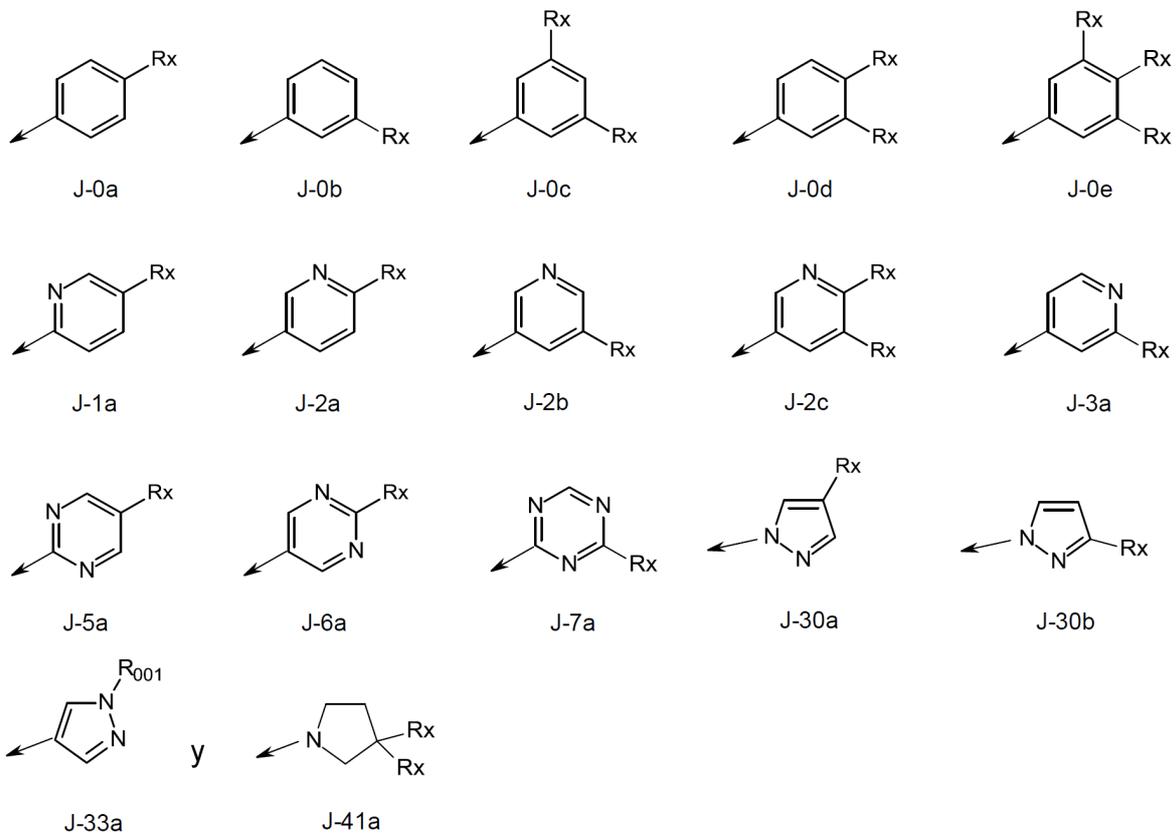
Alcoxycarbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo (que es alcoxycarbonilo C₁), etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo o hexoxycarbonilo.

Los grupos cicloalquilo tienen preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono anulares, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

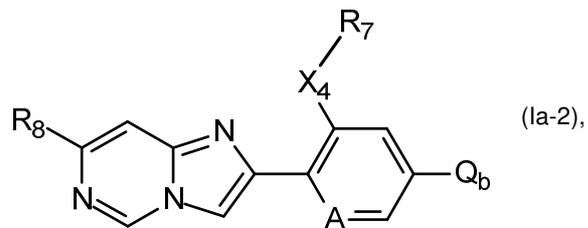
Los compuestos de fórmula la-1 o la-3 de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de la sal.

En dichos compuestos de fórmula la-1, cada Rx se selecciona, independientemente preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4} y haloalcoxi_{C1-C4}, y R₀₀₁ es hidrógeno o alquilo_{C1-C2}, preferiblemente R₀₀₁ es alquilo_{C1-C2}. En otra realización de la invención, en la fórmula la-1, R₀₀₁ es hidrógeno.

En compuestos particularmente preferidos de fórmula la-1, Q_a se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



La presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula Ia-2



5 en donde

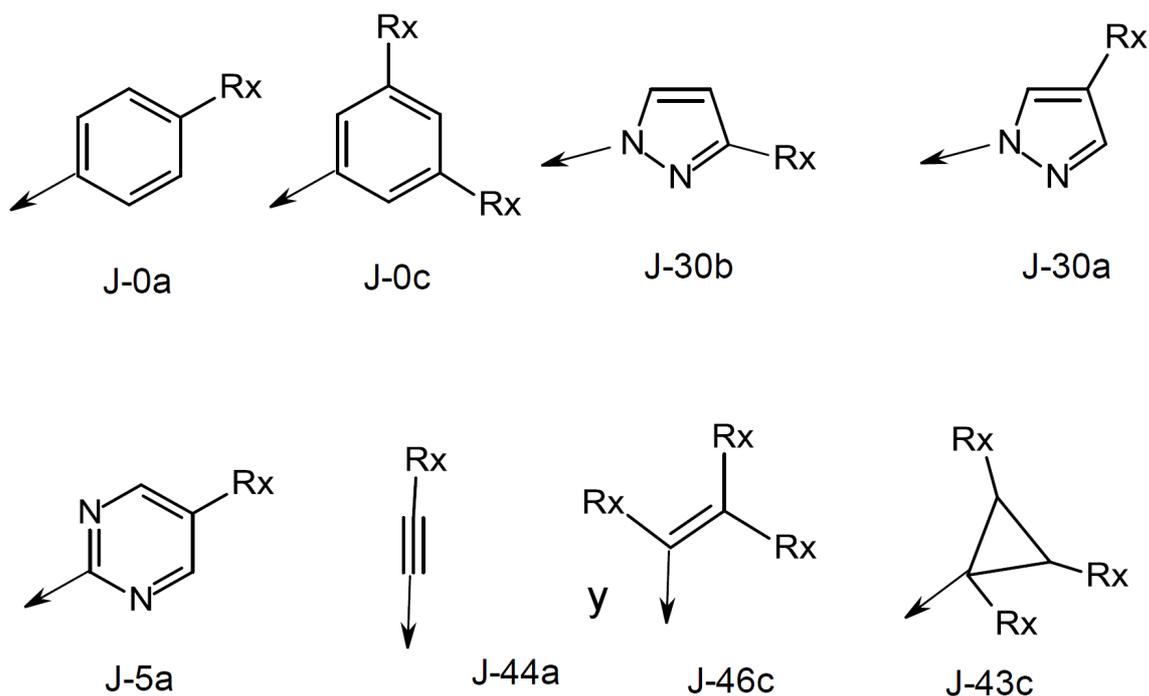
A es CH o N;

X₄ es SO₂;

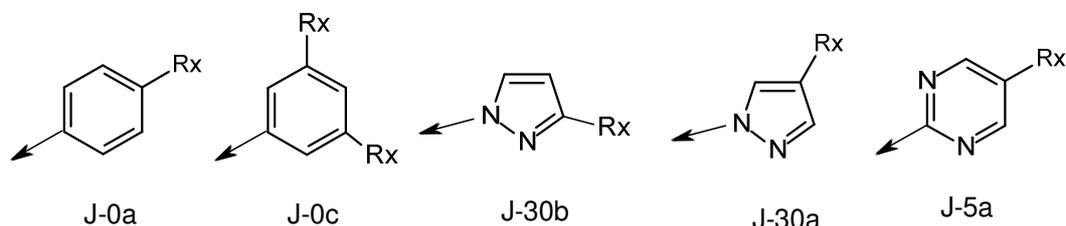
R₇ es alquilo C₁-C₄;

R₈ es haloalquilo C₁-C₄; y

10 Q_b se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en los sustituyentes



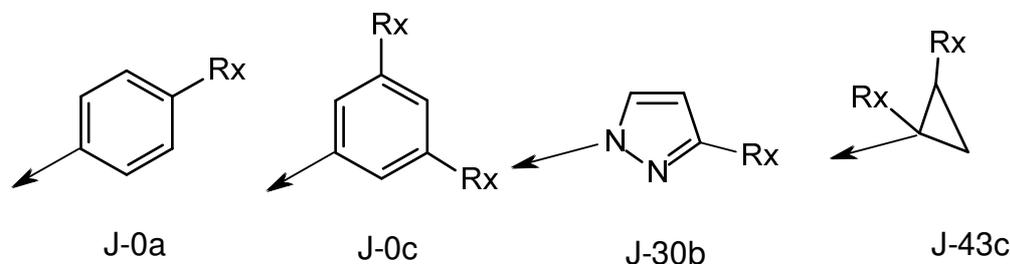
5 en donde cada Rx se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, haloalcoxi_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4}, alquilsulfanilo_{C1-C4}, alquil_{C1-C4}sulfino, alquil_{C1-C4}sulfonilo, -C(O)alquilo_{C1-C4}, haloalquilsulfanilo_{C1-C4}, haloalquil_{C1-C4}sulfino, haloalquil_{C1-C4}sulfonilo y -C(O)haloalquilo_{C1-C4}. En compuestos muy preferidos Q_b se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



En dichos compuestos preferidos de fórmula Ia-2, Rx se selecciona especialmente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4} y haloalcoxi_{C1-C4}; en particular de hidrógeno, halógeno, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4} y haloalcoxi_{C1-C4}.

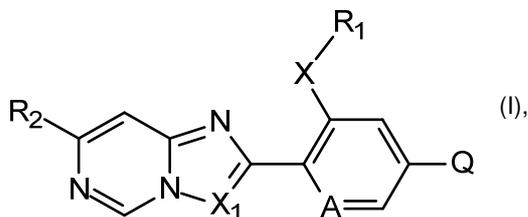
10 En cada uno de los compuestos de fórmula Ia-1 y Ia-2, Q es más preferiblemente J-0a, J-0c o J-30b.

Corrector: please delete formula J-43c:



en donde Rx es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}.

15 El procedimiento para preparar compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 se lleva a cabo por métodos conocidos por los expertos en la técnica tal como se muestra, por ejemplo, en el o los siguientes procedimientos ilustrativos que caen fuera del alcance de la presente invención. Dado que los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 son un subconjunto de los compuestos de fórmula I que se describen en el WO 2016/071214, el o los siguientes procedimientos ilustrativos se describen a veces en el contexto de los compuestos de fórmula I.



en donde

A es CH o N;

- 5 Q es fenilo que puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄; o

- 10 Q es un sistema anular bicíclico fusionado o monocíclico de cinco a diez miembros enlazado mediante un átomo de carbono al anillo que contiene el grupo A, dicho sistema anular puede ser aromático, parcialmente saturado o totalmente saturado y contiene 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

- 15 con la condición de que cada sistema anular no pueda contener más de 2 átomos de oxígeno y más de 2 átomos de azufre, dicho sistema anular de cinco a diez miembros puede estar mono a polisustituido por sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, alquilsulfaniloC₁-C₄, alquilC₁-C₄sulfino, alquilC₁-C₄sulfonilo, -C(O)alquiloC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄; o

- 20 Q es un sistema anular de cinco a seis miembros, aromático, parcialmente saturado o totalmente saturado enlazado mediante un átomo de nitrógeno al anillo que contiene el grupo A, dicho sistema anular puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, alquilsulfaniloC₁-C₄, alquilC₁-C₄sulfino, alquilC₁-C₄sulfonilo, -C(O)alquiloC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄; y dicho sistema anular contiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que dicho sistema anular no pueda contener más de un átomo de oxígeno y más de un átomo de azufre;

- 25 o Q es cicloalquiloC₃-C₆, o cicloalquiloC₃-C₆ mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₆ y fenilo, en donde el grupo fenilo puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxicarbonilo, amidocarbonilo, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄;

- 30 o Q es alquenoC₂-C₆, o alquenoC₂-C₆ mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₆ y fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄;

- 35 o Q es alquinoC₂-C₆, o alquinoC₂-C₆ mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₆, tri(alquilC₁-C₄)sililo y fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄;

- 40 o Q es un alquiloC₁-C₄, que puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo de halógeno, ciano, cicloalquiloC₃-C₆, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, sulfaniloC₁-C₄, alquilC₁-C₄sulfino, sulfoniloC₁ y -C(O)alquiloC₁-C₄;

X es S, SO o SO₂;

R₁ es alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₆, cicloalquilC₃-C₆alquiloC₁-C₄; o

- 45 R₁ es cicloalquilC₃-C₆alquiloC₁-C₄ mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquiloC₁-C₄; o

R₁ es alqueniloC₂-C₆, haloalqueniloC₂-C₆ o alquiniloC₂-C₆;

R₂ es halógeno, ciano, haloalquiloC₁₋₆ o haloalquiloC₁₋₆ sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi y ciano; o

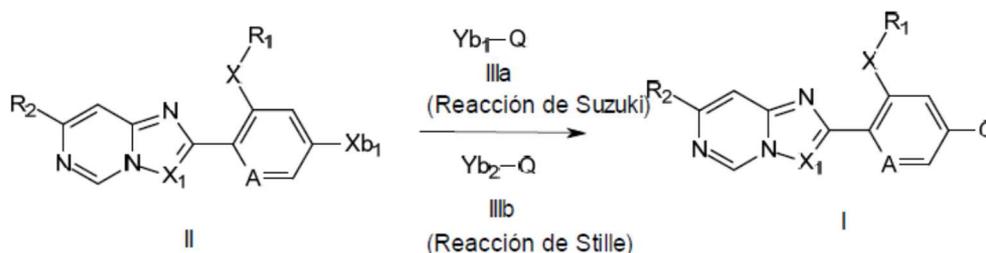
5 R₂ es haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfinilo, haloalquilC₁-C₄sulfonilo, O(haloalquiloC₁-C₄), o -C(O)haloalquiloC₁-C₄; o

R₂ es cicloalquiloC₃-C₆ que puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano y alquiloC₁-C₄;

X₁ es CR₃, en donde R₃ es hidrógeno, alquiloC₁-C₄, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, alcoxiC₁-C₄-alquiloC₁-C₄ o cicloalquiloC₃-C₆.

10 Los compuestos de fórmula I, en donde R₂, R₁, X, X₁, A y Q son tal como se definen en la fórmula I, pueden prepararse (como se muestra en el esquema 1) mediante una reacción de Suzuki, que implica por ejemplo, hacer reaccionar compuestos de fórmula II, en donde X_{b1} es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato con compuestos de fórmula IIIa, en donde Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquiloC₁-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 catalizarse mediante un catalizador en base a paladio, por ejemplo tetraquis(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, preferiblemente bajo una atmósfera inerte. La temperatura de reacción preferiblemente puede ubicarse en el rango desde temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Dichas reacciones de Suzuki son bien conocidas por los expertos en la técnica y se han reseñado, por ejemplo, en *J. Orgmet. Chem.* 576, **1999**, 147-168.

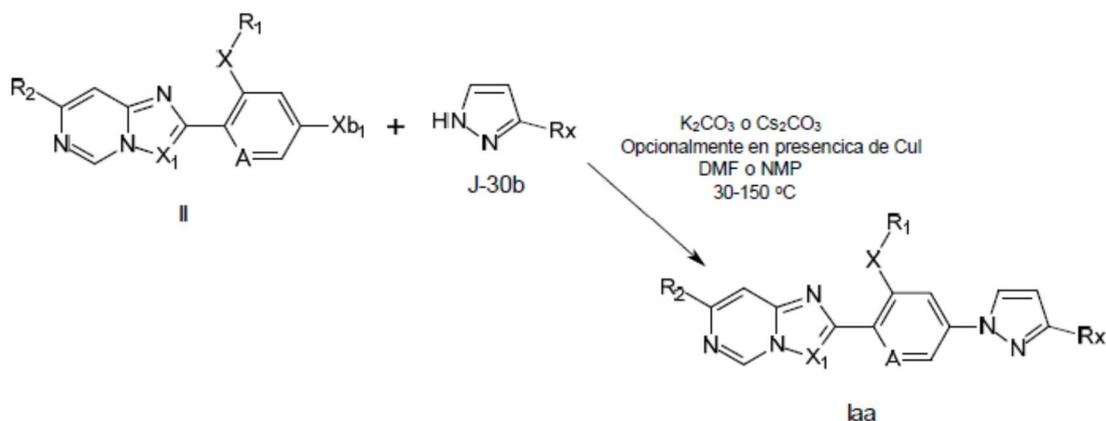
Esquema 1:



25 De forma alternativa los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante una reacción de Stille de compuestos de fórmula IIIb en donde Y_{b2} es un derivado de estaño de trialquilo, preferiblemente tri-n-butil estaño, con compuestos de fórmula II. Dichas reacciones de Stille comúnmente se llevan a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o (1,1'bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio-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 también son bien conocidos por los expertos en la técnica y se han descrito, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8601-8604, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 5599-5602 y *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1132-1136.

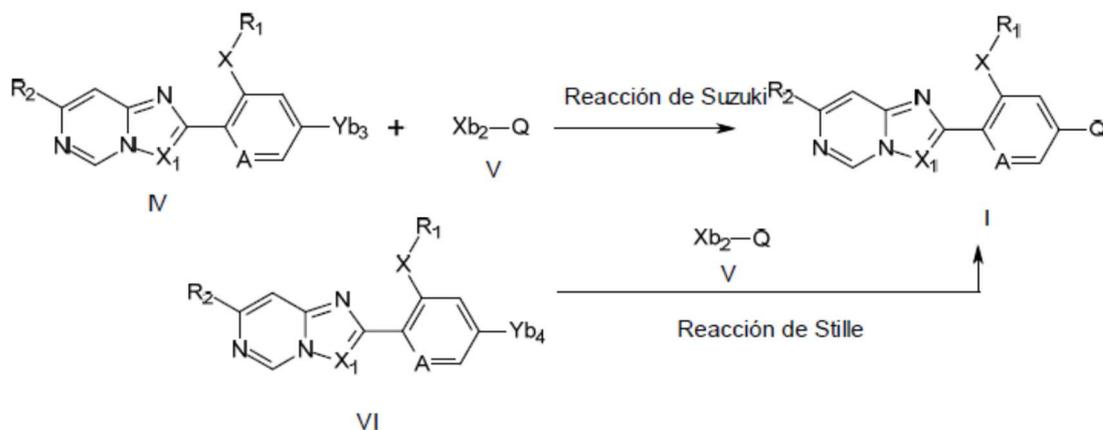
35 Compuestos de fórmula I en donde Q es un sistema heterocíclico que comprende nitrógeno y X, X₁, R₁, R₂ y A son tal como se definen en la fórmula I, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II, en donde X, X₁, R₁, R₂ y A son tal como se definen en la fórmula I y X_{b1} es un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato haciendo reaccionar el heterociclo Q (que contiene a una funcionalidad NH apropiada), en presencia de una base, tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo yoduro de cobre(I) en un disolvente inerte tal como N-metil pirrolidiona o DMF a temperaturas entre 30-150°C. La reacción se ilustra para el heterociclo J-30b en el esquema 2, que proporciona compuestos de fórmula Iaa, en donde R₂, R₁, X, X₁, A y R_x son como se definió previamente.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse (como se describe en el esquema 3) mediante una reacción de Suzuki como se describió anteriormente, que implica hacer reaccionar compuestos de fórmula IV con compuestos de fórmula V, en donde X_{b2} puede ser un halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato y Y_{b3} puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo $\text{B}(\text{OH})_2$ o $\text{B}(\text{OR}_{b2})_2$ en donde R_{b2} puede ser un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ 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 IV, A, X_1 , R_1 , R_2 y X son como se describe en la fórmula I. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador en base a paladio, por ejemplo tetraakis(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, preferiblemente bajo una atmósfera inerte. La temperatura de reacción preferiblemente puede ubicarse en el rango desde temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Esquema 3



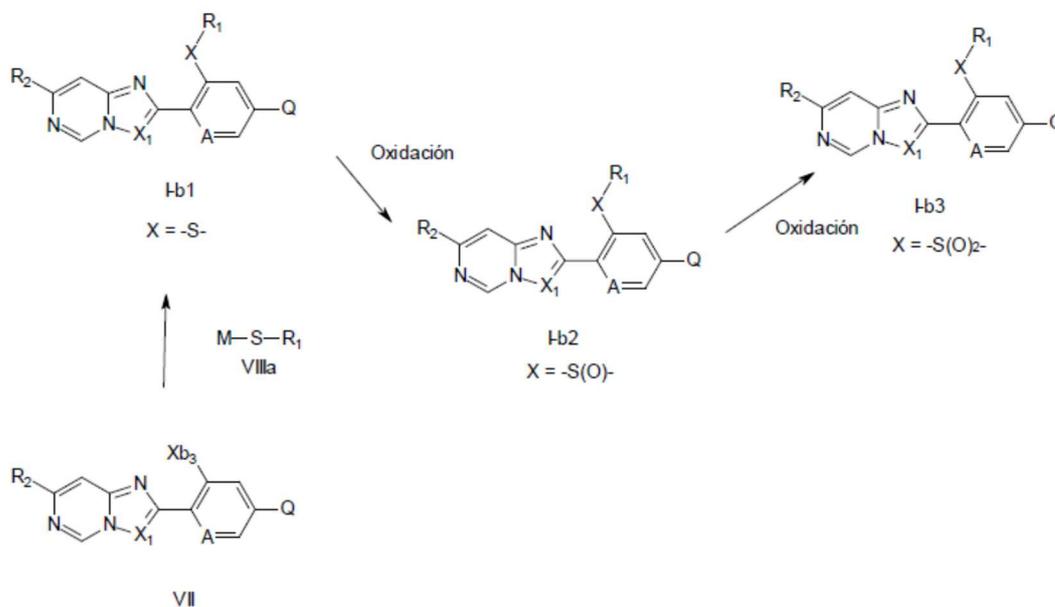
De manera similar, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un acoplamiento de Stille (Esquema 3) de compuestos de fórmula V con compuestos de fórmula VI, en donde R_1 , R_2 , X_1 , A, X son como se describió anteriormente, e Y_{b4} es un derivado de estaño de trialquilo, preferiblemente tri-n-butil estaño, en condiciones descritas como en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula I-b3, en donde A, R_1 , R_2 , X_1 y Q tienen los valores definidos en la fórmula I y X es $-\text{SO}_2-$, pueden prepararse mediante oxidación de compuestos de fórmula I-b2, en donde A, R_1 , R_2 y X_1 tienen los valores definidos en la fórmula I y X es $-\text{SO}-$ (como se muestra en el esquema 4) la reacción puede llevarse a cabo con reactivos como, por ejemplo, a perácido tal como perácido acético o ácido m-cloroperbenzoico, o un hidroperóxido, tal como por ejemplo, peróxido de hidrógeno o terc-butilhidroperóxido, o un oxidante inorgánico, como una sal monoperóxido-disulfato o permanganato de potasio. De forma similar, los compuestos de fórmula I-b2, en donde A, R_1 , R_2 y X_1 tienen los valores definidos en la fórmula I y X es $-\text{SO}-$, pueden prepararse mediante oxidación de compuestos de fórmula I-b1, en donde A, R_1 , R_2 , X_1 y Q tienen los valores definidos en la fórmula I y X es $-\text{S}-$, en condiciones análogas descritas anteriormente. Estas reacciones se pueden realizar en diversos disolventes orgánicos o acuosos compatibles con estas condiciones, a temperaturas que oscilan entre temperaturas menores a los 0°C y el punto de ebullición del sistema disolvente. La transformación de compuestos de fórmula I-b1 en compuestos de fórmula I-b2 y I-b3 se representan en el esquema 4. Las reacciones pueden ocurrir en distintos pasos a través de compuestos de fórmula I-b2. Los expertos en la técnica apreciarán que es por lo tanto posible controlar la reacción (dependiendo de

la cantidad de oxidante agregado, la temperatura y el tiempo de reacción) para permitir el aislamiento de compuestos de fórmula I-b2.

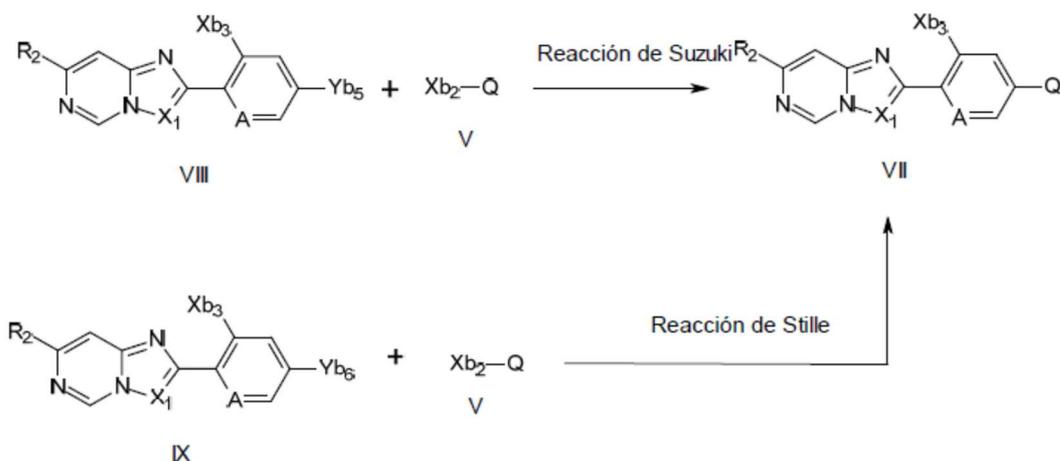
Los compuestos de fórmula I-b1 pueden prepararse (esquema 4) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII con un compuesto de la fórmula VIIIa, en donde A, R₁, R₂ y X₁ tienen los valores definidos en la fórmula I y X es azufre y M es un catión metálico o no metálico. En el esquema 4, se asume que el catión M es monovalente, pero también pueden considerarse cationes polivalentes asociados con más de un grupo S-R₁. Cationes preferidos son, por ejemplo, litio, sodio, potasio o cesio. Para que esta transformación funcione, Xb₃ es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato, pero podrían considerarse muchos otros grupos salientes (por ejemplo, NO₂). La reacción se puede realizar en un disolvente, preferiblemente aprótico, a temperaturas inferiores a los 0°C o hasta la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Esquema 4



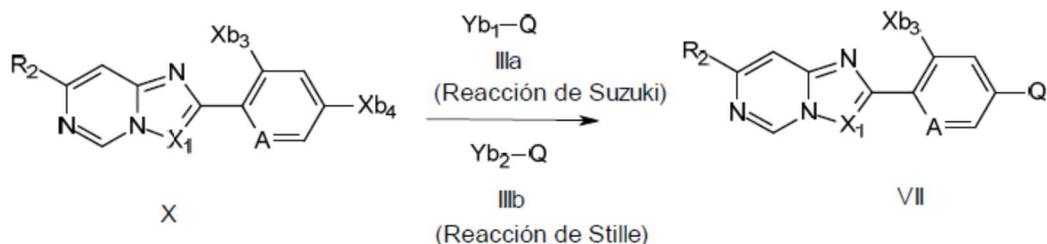
Los compuestos de fórmula VII, en donde Xb₃ es un grupo saliente como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo yodo, o un arilo o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, o cualquier otro grupo saliente similar, pueden prepararse (esquema 5) haciendo reaccionar compuestos de fórmula V con compuestos de fórmula VIII, en donde Xb₃ puede ser un halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato, más preferiblemente bromo o yodo e Y_{b5} pueden ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b4})₂ en donde R_{b4} puede ser un grupo alquilo C₁-C₄ o los dos grupos OR_{b4} pueden formar junto con el átomo de boro un anillo de cinco miembros, como por ejemplo, un éster borónico de pinacol. En la fórmula VIII y V, A, X₁, R₂ y Q son como se describe en la fórmula I. La reacción puede catalizarse mediante un catalizador en base a paladio, por ejemplo tetraquis(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, preferiblemente bajo una atmósfera inerte. La temperatura de reacción preferiblemente puede ubicarse en el rango desde la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. De forma similar, los compuestos de fórmula VII pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula X, en donde A, X₁, R₂ y Xb₃ son como se definió previamente y Y_{b6} es un derivado de trialquil estaño, preferiblemente tri-n-butil estaño, con compuestos de fórmula V, en condiciones descritas para las reacciones químicas ilustradas en el esquema 1.

Esquema 5



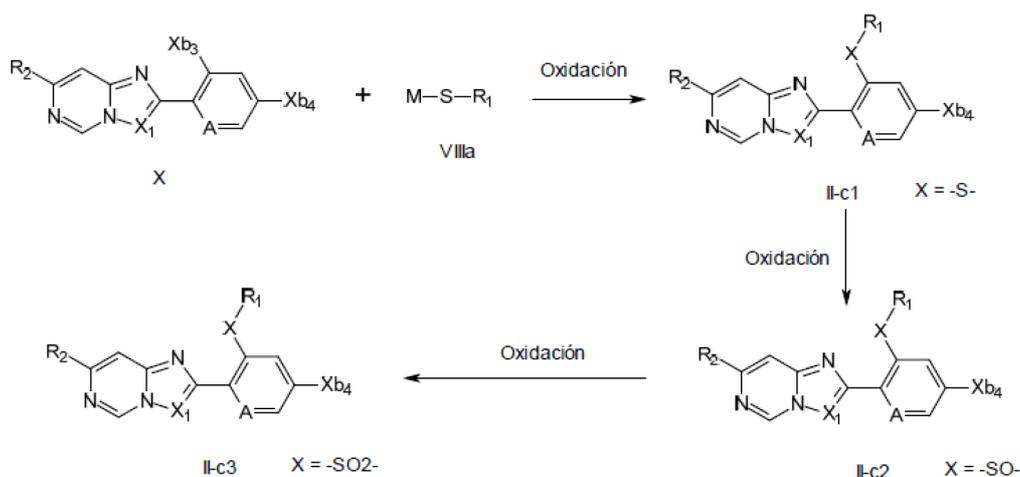
- 5 En una forma alternativa, ilustrada en el esquema 6, los compuestos de fórmula VII también pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula X, en donde Xb₃ y Xb₄ son grupos salientes, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato, o cualquier otro grupo saliente similar, con compuestos de fórmula IIIa (reacción de Suzuki) o IIIb (reacción de Stille). La química se lleva a cabo de forma análoga a la descrita para el esquema 1.

Esquema 6



- 10 Otra ruta para preparar compuestos de fórmula II, respectivamente II-c1, implica la reacción de compuestos de fórmula X con compuestos de fórmula VIIIa como se muestra en el esquema 7.

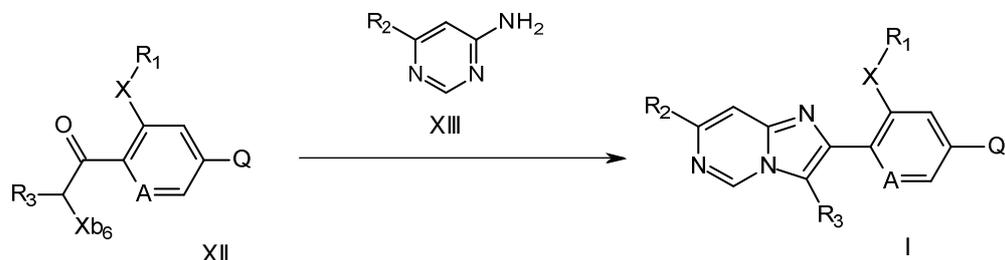
Esquema 7:



- 15 En el esquema 7, los compuestos de fórmula X se hacen reaccionar con compuestos de fórmula VIIIa para proporcionar compuestos de fórmula II-c1 de acuerdo con las condiciones descritas en el esquema 4 (que, dependiendo de condiciones conocidas por los expertos en la técnica, generarán compuestos de las fórmulas II-c2 y II-c3. Se prefiere particularmente tener compuestos de fórmula X en donde Xb₃ es flúor o nitrógeno en dichas reacciones para permitir la introducción selectiva del grupo -SR₁).

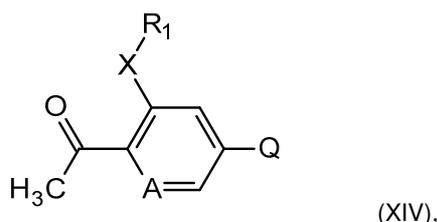
Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse de acuerdo con la química que se muestra en el esquema 8:

Esquema 8

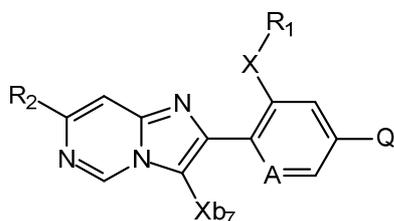


- 5 En el esquema 8, los compuestos de fórmula XIII, en donde R_2 es como se describe en la fórmula I, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula XII, en donde X_{b6} es un halógeno y Q, X, A, R_1 y R_3 son tal como se definen anteriormente, en un disolvente inerte, por ejemplo etanol o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base adecuada a temperaturas entre 80-150°C, para proporcionar compuestos de fórmula I. La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en un microondas para proporcionar compuestos de fórmula I. Dichas reacciones se encuentran bien descritas en la bibliografía, por ejemplo WO 2012/49280 o WO 03/031587.

Otro proceso para preparar compuestos de fórmula I implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula XIV



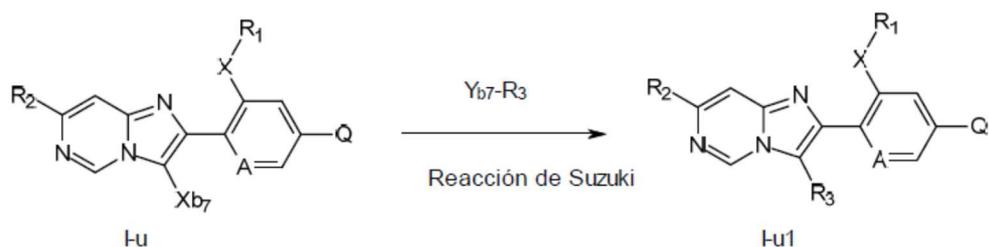
- 15 en presencia de un ácido de Lewis, tal como yoduro de zinc(II) o triflato de indio(III), en un disolvente inerte tal como clorobenceno o 1,2-diclorobenceno, con una sal catalítica de cobre(II) salt, tal como acetato de Cu(II), bajo una atmósfera de oxígeno o aire a temperaturas entre 100-180°C, preferiblemente 110-140°C, para proporcionar compuestos de fórmula I en donde R_3 es hidrógeno. Dichas reacciones han sido descritas anteriormente en la bibliografía (ver *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1741 – 1747 y *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 12494-12504). La halogenación de compuestos de fórmula I, en donde R_3 es hidrógeno, con un agente halogenante tal como N-clorosuccinamida, N-bromosuccinamida o N-yodosuccinamida, en un disolvente aprótico polar tal como acetonitrilo o dimetilformamida, a temperatura ambiente, conduce a compuestos de fórmula I-u



(I-u),

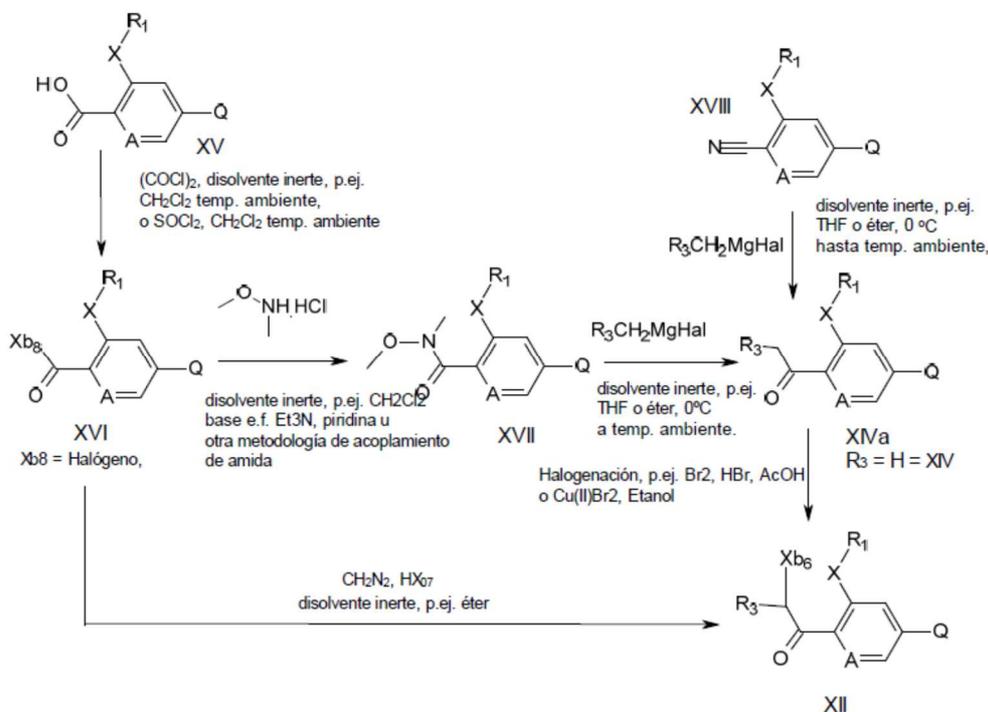
- 25 en donde Q, R_1 , R_2 , X y A son como se describe en la fórmula (I) y X_{b7} es halógeno. Los compuestos de fórmula I-u pueden hacerse reaccionar con compuestos R_3-Y_{b7} , en donde Y_{b7} es un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo $B(OH)_2$ o $B(OR_{b4})_2$ en donde R_{b4} puede ser un grupo alquilo C_1-C_4 o los dos grupos OR_{b4} pueden formar junto con el átomo de boro un anillo de cinco miembros, como por ejemplo un éster borónico de pinacol, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar compuestos de fórmula I-u₁, en donde R_1 , R_2 , R_3 , A, X y Q son tal como se definen en la fórmula I. La reacción se lleva a cabo comúnmente en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, cesio carbonato o fosfato de potasio, en un disolvente inerte, tal como dioxano, opcionalmente en presencia de agua, con un catalizador de paladio(0), por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio, a una temperatura entre 80-120°C. Dichas reacciones de Suzuki se encuentran bien documentadas en la bibliografía; ver, por ejemplo, Masuda, Naoyuki *et al*, WO 2012133607. La química se ilustra en el esquema 9.

Esquema 9



Los compuestos de fórmula XII y XIV pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XVI mediante, por ejemplo, los métodos que se muestran en el esquema 10.

Esquema 10

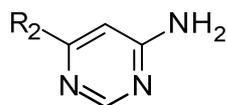


5

En el esquema 10, un haluro de acilo de fórmula XVI (fácilmente preparado a partir de compuestos de fórmula XV mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica) se convierte en una amida de Weinreb XVII tras reacción con *N,O*-Dimetilhidroxilamina mediante métodos descritos, por ejemplo, en C. Ferri, "Reaktionen der Organischen Synthese", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, página 223ff. La amida de Weinreb de fórmula XVII luego se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula R_3CH_2MgHal de acuerdo con el método de Weinreb (*Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3815-3818) para proporcionar compuestos de fórmula XIVa y XIV. Los compuestos de fórmula XIVa y XIV también pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de nitrilo de fórmula XVIII, en donde Q, X, R_1 y A son como se describe en la fórmula I, con un reactivo de Grignard de fórmula R_3CH_2MgHal , con posterior hidrólisis ácida (como se describe en C. Ferri, "Reaktionen der Organischen Synthese", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, página 223ff.).

15

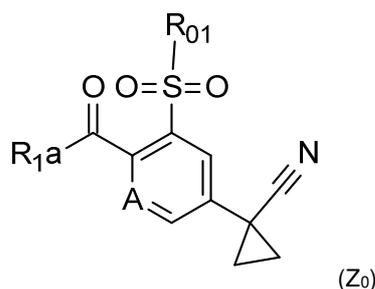
Los compuestos de fórmula XIII



(XVII),

en donde R_2 es haloalquilo C_2-C_3 o haloalquilsulfanilo C_1 son novedosos, especialmente desarrollados para la preparación de los compuestos de fórmula I de esta invención y, por lo tanto, representan otro aspecto de la invención.

20 Los compuestos de fórmula Zo;



en donde R₀₁ es alquiloC₁-C₄, cicloalquiloC₃-C₆ o cicloalquilC₃-C₆alquiloC₁-C₄;

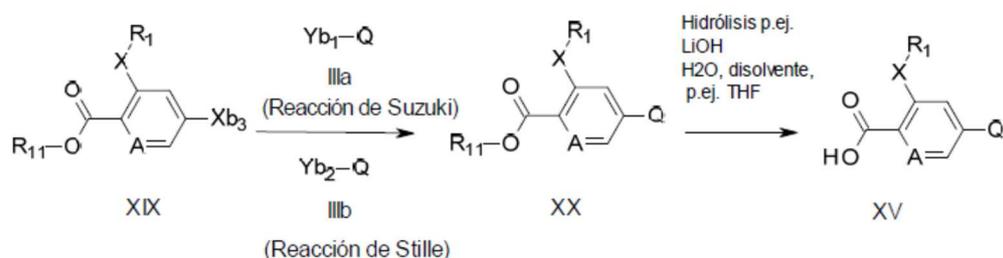
R_{1a} es alquiloC₁-C₄, hidroxil, alcoxiC₁-C₄ o haloalquiloC₁-C₄; y

A es nitrógeno o CH, son novedosos, especialmente desarrollados para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula XIVa y XIV pueden halogenarse para obtener compuestos de fórmula XII, con por ejemplo mezclas de bromo y ácido bromhídrico en ácido acético (como se describe en *Fosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **2013**, 188(12), 1835-1844) o con, por ejemplo, bromuro de cobre(II) en un disolvente inerte, por ejemplo cloroformo, acetato de etilo y similares, como se describe en *J. Med. Chem.*, **2013**, 56(1), 84-96. De forma alternativa, los compuestos de fórmula XII en donde R₃ es hidrógeno pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula XVI mediante tratamiento con diazometano o trimetil silil diazometano y posterior tratamiento con un ácido de halógeno, por ejemplo, ácido bromhídrico o ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como éter dietílico. Dichos procedimientos son bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo ver *Eu. J. Med. Chem.*, **1987**, 22(5), 457-62 y WO 2009010455.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse (como se muestra en el esquema 11) mediante hidrólisis de éster de compuestos de fórmula XX, en donde A, Xb₃ y R₁ son como se definió previamente y R₁₁ es alquiloC₁-C₆, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento con una base metálica alcalinotérrea, tal como hidróxido de litio, típicamente en agua con suficiente disolvente orgánico miscible, por ejemplo THF o acetona, para disolver compuestos de fórmula XX. Los compuestos XX pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki, que implica por ejemplo hacer reaccionar compuestos de fórmula XIX, en donde Xb₃ es un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, o un arilo o alquilsulfonato tal como trifluorometanosulfonato (especialmente preferidos son aquellos en los que Xb₁ es fluoro o bromo) con compuestos de fórmula IIIa, en donde Y_{b1} puede ser un grupo funcional derivado de boro, como por ejemplo B(OH)₂ o B(OR_{b1})₂ en donde R_{b1} puede ser un grupo alquiloC₁-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 catalizarse mediante un catalizador en base a paladio, por ejemplo *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio o (1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno)dichloropaladio-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, preferiblemente bajo una atmósfera inerte. La temperatura de reacción preferiblemente puede ubicarse en el rango desde la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Dichas reacciones de Suzuki son bien conocidas por los expertos en la técnica y se han reseñado, por ejemplo, en *J. Orgmet. Chem.* 576, **1999**, 147-168.

Esquema 11

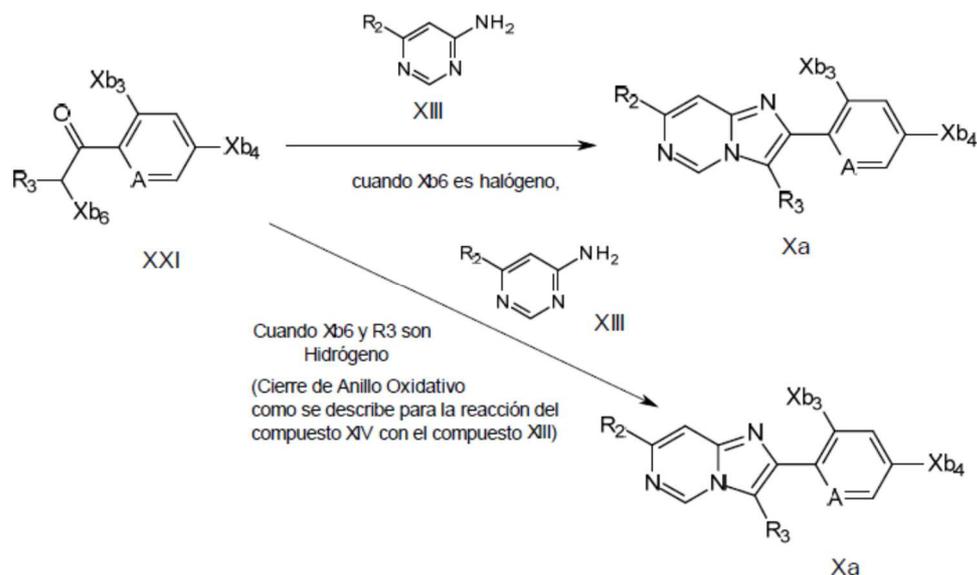


De forma alternativa, los compuestos de fórmula XX pueden prepararse mediante una reacción de Stille de compuestos de fórmula IIIb en donde Y_{b2} es un derivado de trialquil estaño, preferiblemente tri-n-butil estaño, con compuestos de fórmula XIX. Dichas reacciones de Stille comúnmente se llevan a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0), o (1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno)dichloropaladio-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 también son bien conocidos por los expertos

en la técnica y se han descrito, por ejemplo, en *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8601-8604, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5599-5602 y *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1132-1136.

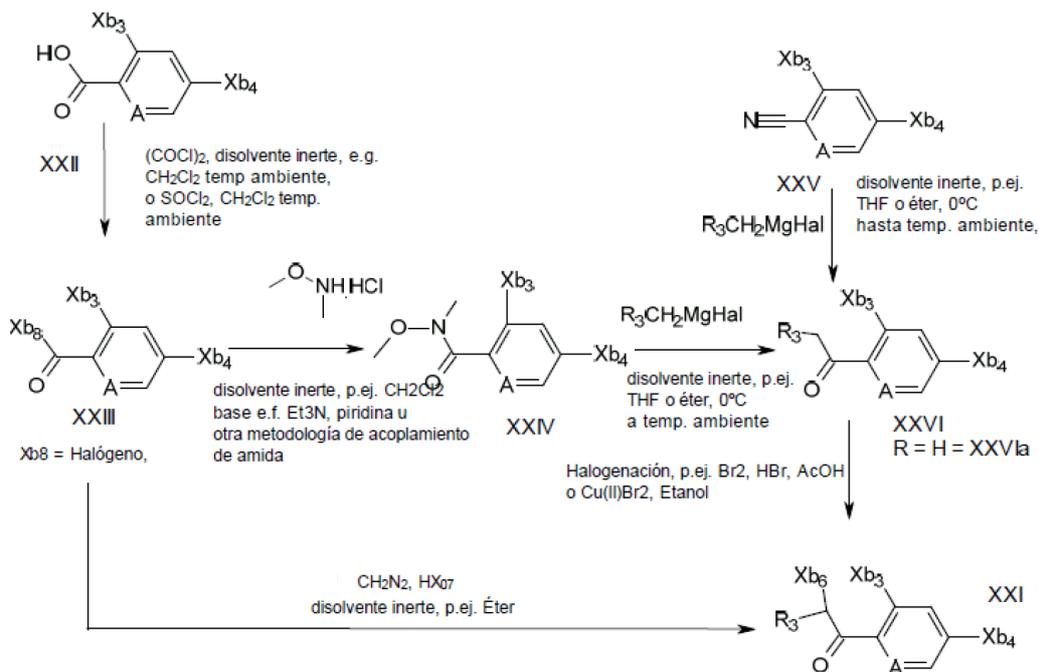
De manera muy similar, los compuestos de fórmula Xa pueden prepararse como se muestra en el esquema 12 utilizando procedimientos y estrategias análogos a los descritos en el esquema 8.

5 Esquema 12.



Los intermediarios necesarios para sintetizar los compuestos de fórmula XXI pueden obtenerse de forma análoga a la química que se muestra en el esquema 10 y que se ilustra aquí nuevamente en el esquema 13.

Esquema 13



10

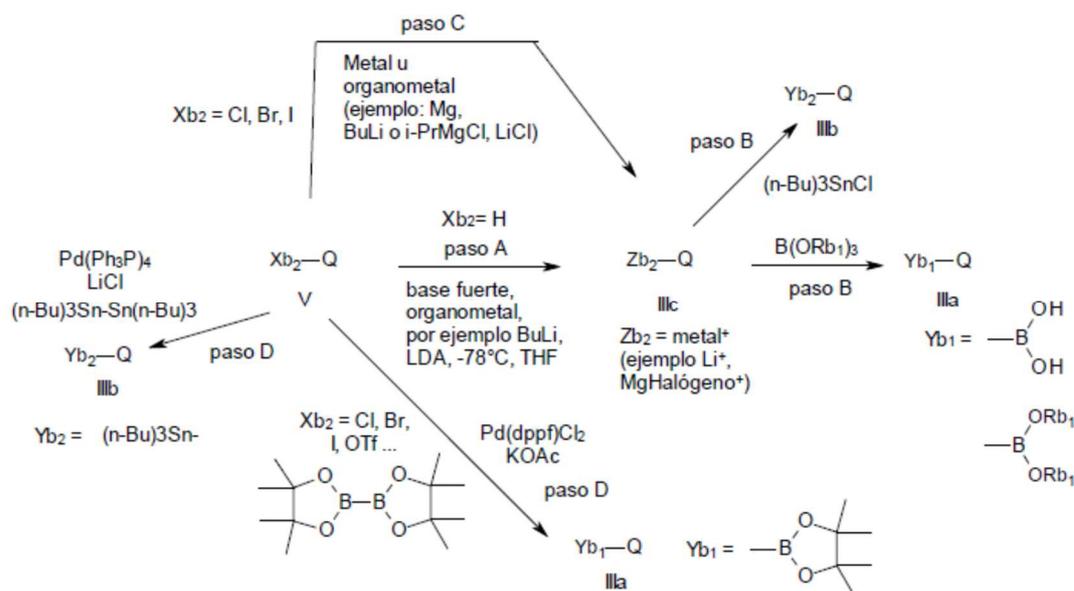
Un gran número de compuestos de fórmula V se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por los expertos en la técnica. Muchas transformaciones químicas, bien conocidas por los expertos en la técnica, pueden utilizarse para tener acceso a derivados de ácido borónico de fórmula IIIa, comenzando a partir de distintos materiales de partida fácilmente disponibles, como por ejemplo, por citar solamente algunos (esquema 13), abstracción de hidrógeno en un compuesto heteroaromático de la fórmula V en donde Xb2 es hidrógeno, con una base fuerte (paso A), tal como butillitio o diisopropilamida de litio o (i-PrMgCl. LiCl), con posterior reacción del intermediario

15

metalado de fórmula IIIc, en donde Zb₂ es un metal tal como Li⁺ o MgCl⁺ por ejemplo, con, por ejemplo, un trialquilborato (paso B) o un cloruro de tri-n-butil estaño (paso B). Otra forma de tener acceso a un intermediario organometálico de las fórmulas IIIa o IIIb es a partir de un compuesto de fórmula V con una especie organometálica (paso C), utilizando por ejemplo butillitio o un compuesto orgánico de magnesio, o metalación directa con un metal, tal como magnesio.

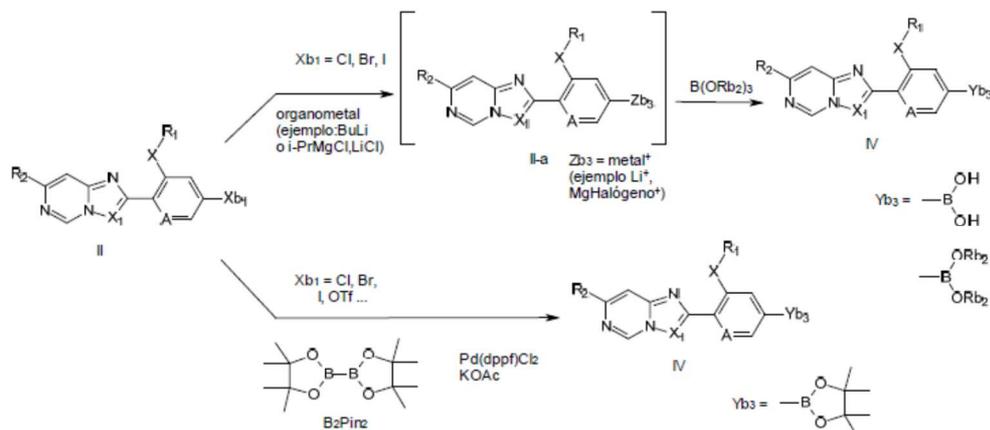
La introducción de un grupo funcional de pinacolborato mediante una reacción catalizada con paladio con diborano de bispinacol, o hexa-n-butildiastanano, en un compuesto de la fórmula V, en donde Xb₂ c, es otra estrategia común (esquema 13, paso D). En los compuestos de fórmula IIIa y IIIb en el esquema 13, Q tiene los valores definidos para la fórmula I. Un experto en la técnica podrá seleccionar un método de preparación adecuado para acceder a compuestos de fórmula IIIa y IIIb dependiendo de los valores de Q.

Esquema 13



Los compuestos de fórmula IV, donde A, X, X₁, R₁ y R₂ son como se describe en la fórmula I, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II (esquema 14), donde A, X, X₁, R₁ y R₂ son como se describe en la fórmula I. De hecho, los compuestos de fórmula II, en donde Xb₁ es cloro, bromo o yodo, pueden tratarse con una especie organometálica como, por ejemplo, butillitio o un compuesto de organomagnesio, para generar un compuesto intermediario de la fórmula II-a, en donde Zb₃ es tal como se define en el esquema, mediante intercambio de metal-halógeno. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico anhidro, tal como THF, a baja temperatura (entre -120°C y 0°C), preferiblemente entre -110°C y -60°C). El compuesto organometálico intermediario de fórmula II-A se convierte preferiblemente directamente en el compuesto de fórmula IV por reacción con un compuesto de boronato B(OR_{b2})₃, donde R_{b2} es un grupo alquilo C₁-C₄. Dependiendo de la naturaleza del boronato, las condiciones de tratamiento de reacción y las condiciones de la prueba de diagnóstico, se puede formar el ácido bórico IV, donde Yb₃ es -B(OH)₂, o un dialquilboronato IV, donde Yb₃ es -B(OR_{b2})₂.

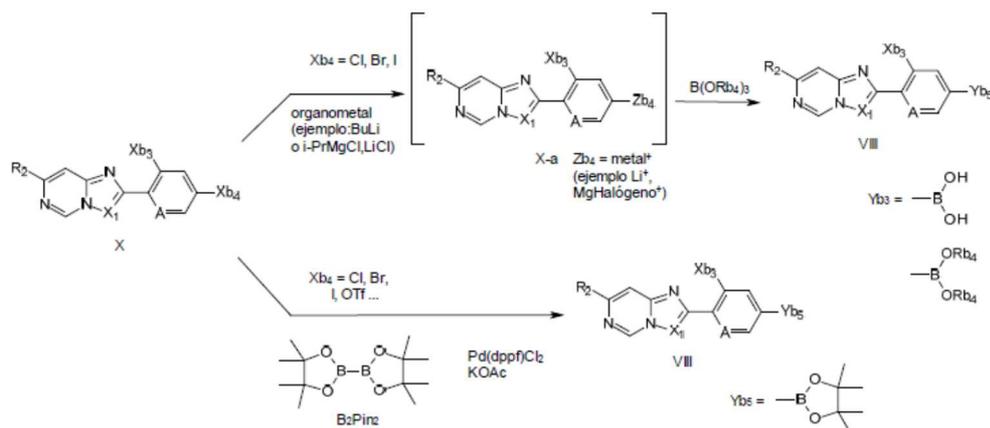
Esquema 14



La introducción de un grupo funcional de pinacolborato mediante una reacción catalizada con paladio con diborano de bispinacol en un compuesto de fórmula II, en donde Xb1 es cloro, bromo, yodo o triflato, es otra estrategia común (esquema 14). En los compuestos de fórmula II en el esquema 14, A, R1, R2, X y X1 tienen los valores definidos para la fórmula I y Xb1 es cloro, bromo, flúor, yodo o triflato. Un experto en la técnica podrá seleccionar un método de preparación adecuado para acceder a compuestos de fórmula Ila a partir de II dependiendo de los valores de A, R1, R2, X y X1.

De manera similar a la química que se muestra en el esquema 14, los compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula X (esquema 15).

Esquema 15

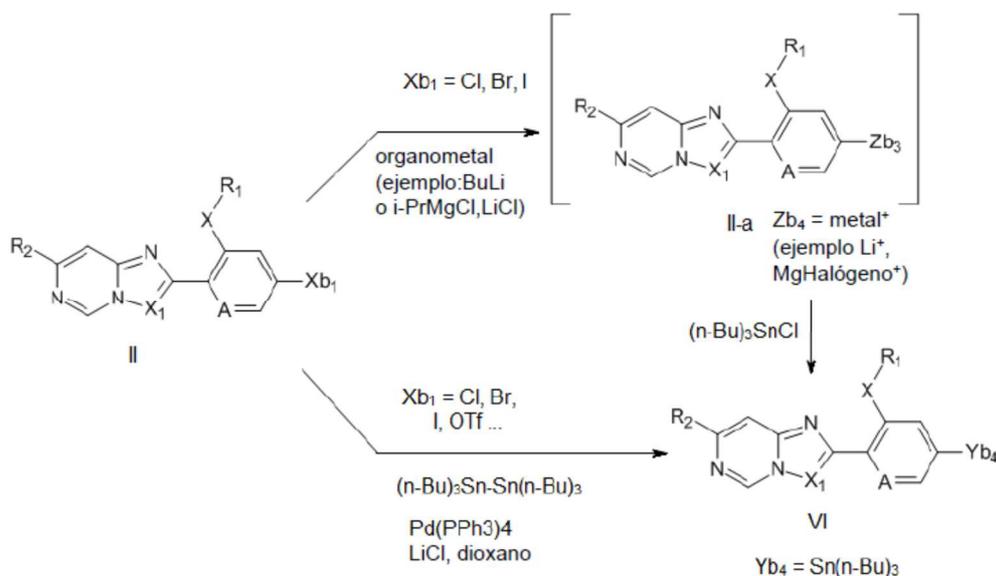


10

Los métodos de preparación muy similares descritos en los esquemas 14 y 15 pueden aplicarse para la síntesis de intermediarios de fórmula IX y VI, pero en este caso en lugar de utilizar compuestos borónicos, por ejemplo, de fórmula B(ORb2)3, los expertos en la técnica sabrían utilizar un compuesto de estaño de fórmula (n-butil)3SnCl (como se describe como, por ejemplo, en *Eu. J. Chem.*, 4098-4104, 20, **2014**) o en lugar de diborano de bispinacol, el uso de hexabutildiestaño (como se describe, por ejemplo, en *Eur. Pat. Appl.*, 2749561, **2014**). Esto se ilustra para el compuesto VI en el esquema 16.

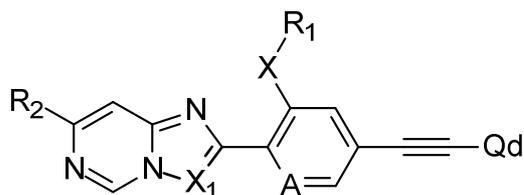
15

Esquema 16.



20

Un caso particular de compuestos de fórmula I se representa mediante compuestos de fórmula I-c, en donde A, R1, R2, X y X1 son como se describe en la fórmula I y Q es un grupo 1-alquínilo de la estructura -C≡C-Qd:

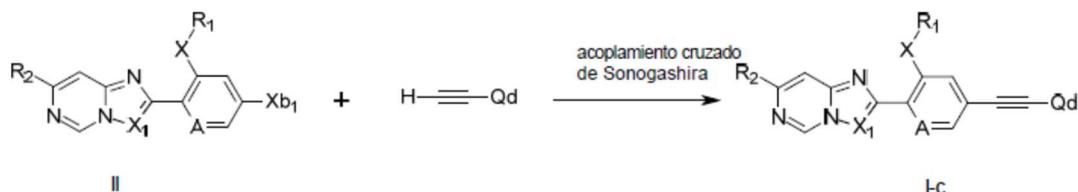


(I-c)

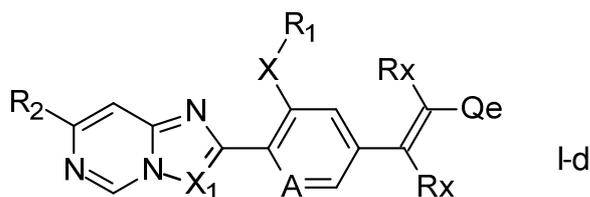
(I-c),

en donde Qd es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, cicloalquilo_{C3-C6}, tri(alquilo_{C1-C4})sililo o fenilo, o es fenilo que puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, haloalcoxi_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4}, haloalquilsulfanilo_{C1-C4}, haloalquil_{C1-C4}sulfino, haloalquil_{C1-C4}sulfonilo y -C(O)haloalquilo_{C1-C4}. Los compuestos de fórmula I-c pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con alquinos terminales de fórmula H-C≡C-Qd (esquema 17), en donde X_{b1} puede ser un halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato. En la fórmula II y H-C≡C-Qd, A, X, X₁, R₁, R₂ y Qd son como se describió anteriormente en la fórmula I-c. Este tipo de reacción es bien conocido por un experto en la técnica y se describe comúnmente como la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira. En esta reacción, el componente aromático sustituido de fórmula II se hace reaccionar con la alquina terminal de fórmula H-C≡C-Qd en presencia de una sal de cobre(I), tal como CuI, preferiblemente en cantidad catalítica y en presencia de un catalizador en base a paladio, por ejemplo bis(trifenilfosfina)-paladio dicloruro o (1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno)dicloropaladio-diclorometano (complejo 1: 1), preferiblemente en cantidad catalítica y en presencia de una base, tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o base de Hünig (N,N-diisopropiletilamina), preferiblemente en cantidad equivalente en exceso. La reacción puede llevarse a cabo en la amina como disolvente o puede utilizarse otro disolvente compatible como diluyente, como por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo de mejor manera bajo una atmósfera inerte y puede producirse a temperaturas en el rango de menos de 0°C al punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Esquema 17:



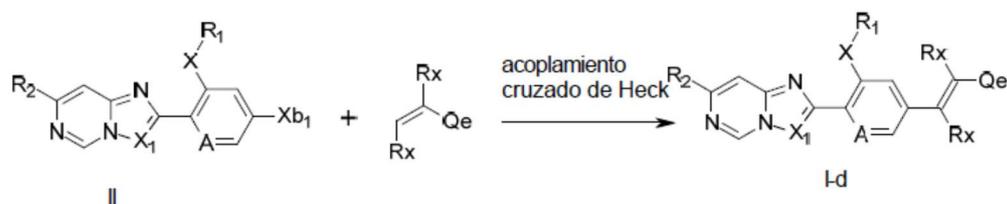
Otro ejemplo particular de compuestos de fórmula I se representa mediante compuestos de fórmula I-d



I-d

en donde Rx es como se describió anteriormente y Qe es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, cicloalquilo_{C3-C6}, o es fenilo que puede estar mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo_{C1-C4}, haloalquilo_{C1-C4}, haloalcoxi_{C1-C4}, alcoxi_{C1-C4}, haloalquilsulfanilo_{C1-C4}, haloalquil_{C1-C4}sulfino, haloalquil_{C1-C4}sulfonilo y -C(O)haloalquilo_{C1-C4}. Los compuestos de fórmula I-d pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con alquenos terminales de fórmula CH(R_x)=C(R_x)-Qe (esquema 18), en donde X_{b1} puede ser un halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, o un sulfonato, como por ejemplo un trifluorometanosulfonato. En la fórmula II y CH(R_x)=C(R_x)-Qe, A, X, X₁, R₁, R₂ y Qe son como se describió anteriormente en la fórmula I-d. Este tipo de reacción es bien conocido por un experto en la técnica y se describe comúnmente como la reacción de acoplamiento cruzado de Heck.

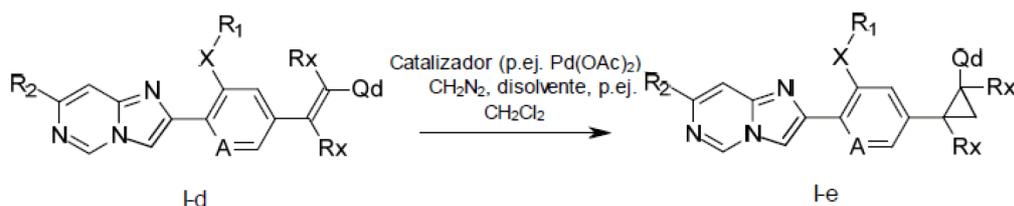
Esquema 18:



En esta reacción, el componente aromático sustituido de fórmula II se hace reaccionar con la alquina terminal de fórmula $\text{CH}(\text{R}_x)=\text{C}(\text{R}_x)-\text{Q}_e$ en presencia de un catalizador de paladio, opcionalmente en presencia de un ligando y una base en un disolvente (por ejemplo dimetilformamida) a temperaturas elevadas. El catalizador puede ser, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio o paladio(II)acetato. El ligando puede ser, por ejemplo, trifenilfosfina o BINAP y la base, por ejemplo, trietilamina, carbonato de potasio o acetato de sodio. Dichas reacciones son bien conocidas en la bibliografía y se han descrito, por ejemplo, en *Chem. Rev.* 100 (8): 3009-3066. **2000**. Los compuestos formados pueden tener la estereoquímica *trans* que se muestra en el esquema 18, pero dependiendo de las condiciones de reacción, el experto en la técnica también puede obtener compuestos de fórmula I-d con una configuración de enlace doble a *cis*.

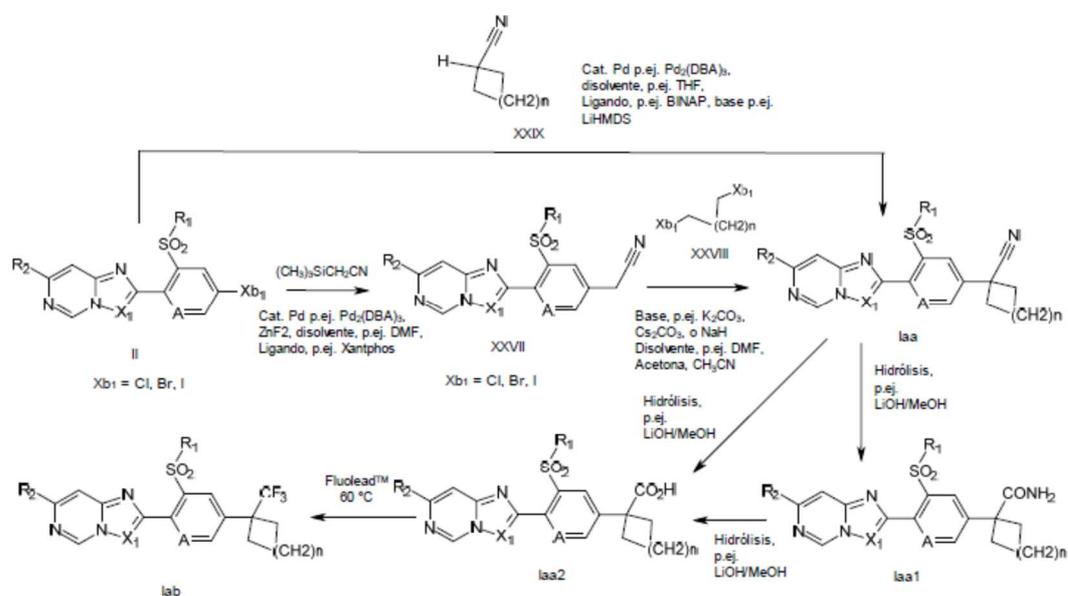
Los compuestos de fórmula I-d pueden elaborarse adicionalmente para obtener compuestos de fórmula 1-e (Esquema 19) mediante ciclopropanación, por ejemplo con diazometano en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (por ejemplo como se describe en *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 695 y *Synthesis*, 1981, 714) o mediante química de carbeno de zinc de Simmons-Smith (ver *Org. React.* **1973**, 20, página 1). Los expertos en la técnica apreciarán que existen muchos otros métodos para ciclopropanar enlaces dobles.

Esquema 19:



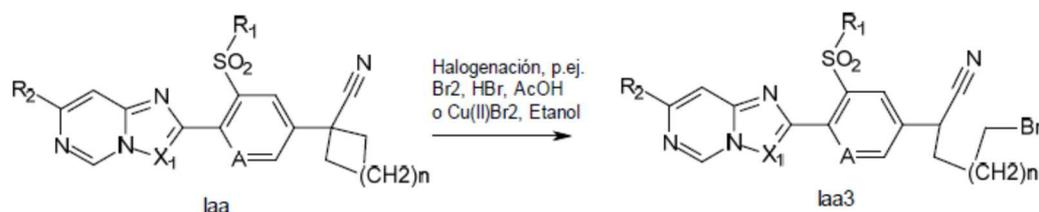
Los compuestos de fórmula I en donde Q es cicloalquilo C_3-C_6 , mono o polisustituido por sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxicarbonilo, amidocarbonilo, haloalquilo C_1-C_4 y fenilo, pueden prepararse mediante métodos descritos anteriormente. Para el caso especial de compuestos de fórmula I en donde Q es cicloalquilo sustituido por ciano y haloalquilo C_1-C_4 , los compuestos pueden prepararse mediante los métodos que se muestran en el esquema 20.

Esquema 20:



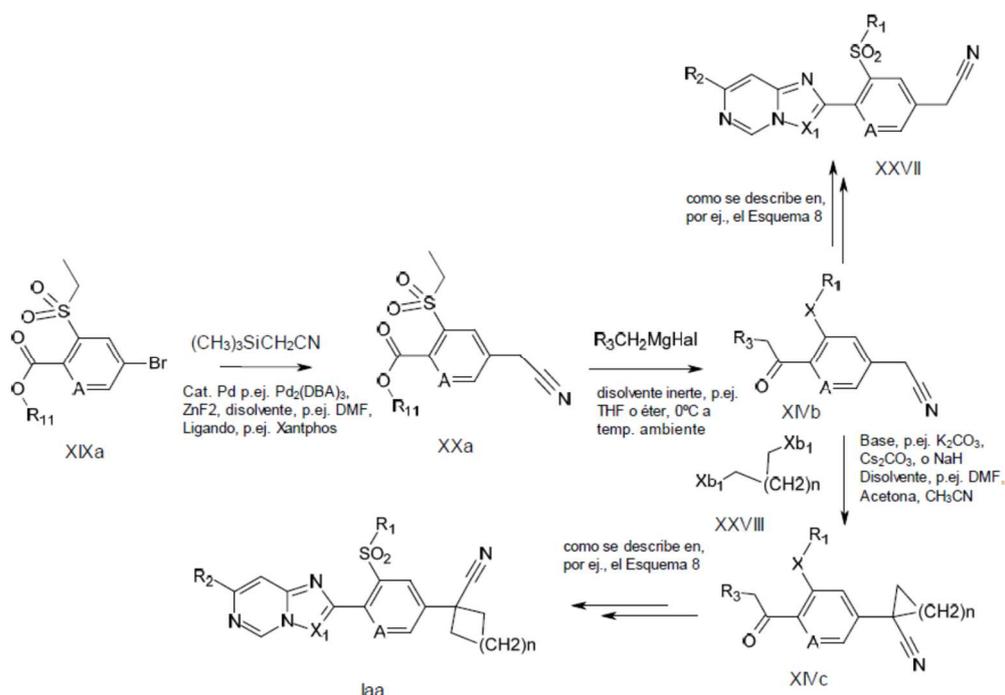
Como se muestra en el esquema 20, el tratamiento de compuestos de fórmula II, en donde X es SO₂, con trimetilsilil-acetonitrilo, en presencia de fluoruro de zinc(II) y un catalizador de paladio(0) tal como aducto de Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo (Pd₂(dba)₃), un ligando, por ejemplo Xantphos, en un disolvente inerte, tal como DMF a temperaturas entre 100-160°C, opcionalmente con calentamiento con microondas, conduce a compuestos de fórmula XXVII. Dicha química se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo en *Org. Lett.*, 16(24), 6314-6317; **2014**. Los compuestos de fórmula XXVII pueden tratarse con compuestos de fórmula XXVIII, en donde n es 1, 2 o 3, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, en un disolvente inerte tal como DMF, acetona o acetonitrilo, para proporcionar compuestos de fórmula laa. De forma alternativa, los compuestos de fórmula laa pueden prepararse directamente a partir de compuestos de fórmula II mediante tratamiento con compuestos de fórmula XXIX, en donde n es 1, 2 o 3, con Pd₂(dba)₃, un ligando, tal como BINAP, una base fuerte tal como LiHMDS, en un disolvente inerte tal como THF a temperaturas entre 40-70°C. Dicha química se ha descrito, por ejemplo, en *J. Am. Chem. Soc.*, 127(45), 15824-15832; **2005**. Los compuestos de fórmula laa pueden convertirse en compuestos de fórmula laa1 y laa2 mediante hidrólisis básica tal como es conocido para los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula laa3, en donde Q es un alquiloC₁-C₆ sustituido por ciano y halógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula laa mediante tratamiento con una fuente de halógeno, por ejemplo Cu(II)Br₂, Br₂ o HBr, en un disolvente inerte, por ejemplo EtOH o ácido acético (Esquema 21).

Esquema 21:



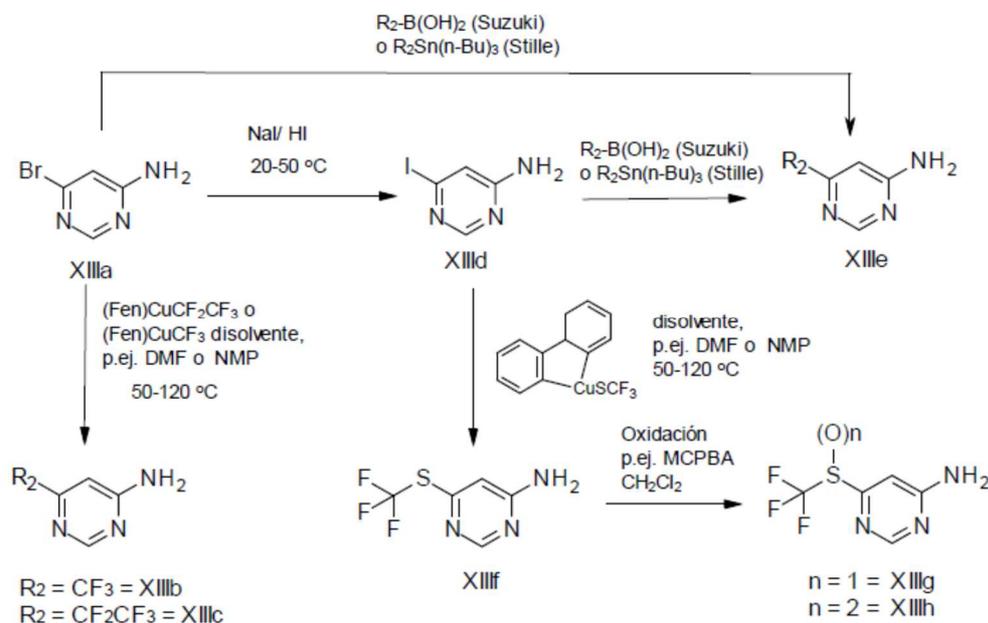
De forma alternativa, los compuestos de fórmula laa pueden prepararse como se muestra en el esquema 22.

Esquema 22.



Como se muestra en el esquema 22, la química utilizada es idéntica a la descrita en el esquema 20, solo que los sustratos para las reacciones son diferentes. De esta forma, la reacción del compuesto XIXa descrito previamente con TMS-acetonitrilo, tal como se describe en el esquema 20, conduce a compuestos de fórmula XXa. La reacción de compuestos de fórmula XXa con un reactivo de Grignard R₃CH₂MgHal conduce a compuestos de fórmula XIVb. Esto puede convertirse en compuestos de fórmula XXVII mediante la química descrita en el esquema 8. Los compuestos de fórmula XIVb pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula XXVIII para proporcionar compuestos de fórmula XIVc, como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XIVc pueden convertirse en compuestos de fórmula laa de forma análoga a la química descrita en el esquema 8.

Los intermediarios de fórmula XIII son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula XIII en donde R₂ es haloalquiloC₁-C₂, haloalquilsulfaniloC₁, haloalquilsulfinoC₁, haloalquilsulfoniloC₁ o cicloalquiloC₃-C₆ pueden prepararse como se muestra en el esquema 20.

5 Esquema 23.

Como se muestra en el esquema 23, la reacción del compuesto XlIIa conocido con (Fen)CuCF₃ o (Fen)CuCF₂CF₃ en un disolvente inerte, tal como DMF o NMP, a temperaturas entre 50-120°C conduce a compuestos de fórmula XlIIb y XlIIc, respectivamente. Dichas reacciones se encuentran bien documentadas en la bibliografía; ver por ejemplo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793 y *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1744 (R₂ es CF₃) y *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536 (R₂ es CF₂CF₃). Los compuestos de fórmula XlIIa pueden convertirse en compuestos de fórmula XlIIId mediante tratamiento con ácido yodhídrico, opcionalmente en presencia de yoduro de sodio, de acuerdo con los expertos en la técnica y como se describe para el ejemplo en *Bio. Med. Chem.*, *15*(4), 1586-1605, **2007**. La reacción de compuestos de fórmula XlIIId con (bpy)CuSCF₃ en un disolvente inerte, tal como DMF o NMP, a temperaturas entre 50-120°C conduce a compuestos de fórmula XlIIIf. Dichas reacciones tienen antecedentes en la bibliografía, por ejemplo, en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1548-1552. Los compuestos de fórmula XlIIIf pueden oxidarse adicionalmente para obtener compuestos de fórmula XlIIIg y XlIIIf mediante oxidación, por ejemplo con MCPBA u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula XIII, en donde R₂ es cicloalquiloC₃-C₆ pueden prepararse para compuestos de fórmula XlIIa o XlIIId mediante reacciones de Suzuki con un compuesto de fórmula R₂B(OH)₂ o reacciones de Stille con compuestos de fórmula R₂Sn(n-Bu)₃. Las reacciones de Suzuki y Stille son reacciones generales ya descritas en esta solicitud y también son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para preparar todos los compuestos adicionales de fórmula I funcionalizados de acuerdo con las definiciones de R₁, R₂, Q, X₁ y X₂, existe un gran número de métodos estándar conocidos adecuados disponibles, por ejemplo alquilación, halogenación, acilación, amidación, oximación, oxidación y reducción, reacciones de acoplamiento de C-C y C-Heteroátomo catalizadas con metal (por ejemplo, paladio, cobre y níquel), dependiendo de la elección de los métodos de preparación que son adecuados de las propiedades (reactividad) de los sustituyentes en los intermediarios.

Los reactivos pueden hacerse reaccionar en presencia de una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidruros de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, amidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, alcóxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, acetatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos o alquilsililamidas, alquilaminas, alquilendiaminas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas N-alquiladas o libres, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio y aminas carbocíclicas. Algunos ejemplos que pueden mencionarse son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-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-(N,N-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 como tales, es decir, sin añadir un disolvente o diluyente. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es conveniente 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.

- 5 La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente -80°C a aproximadamente +140°C, preferentemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente +100°C, en muchos casos en el intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y aproximadamente +80°C.

10 Un compuesto de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 puede convertirse de una manera conocida *per se* en otro compuesto de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de partida de fórmula I de la manera habitual por otro(s) sustituyente(s).

Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y los materiales de partida que sean adecuados en cada caso, es posible, por ejemplo, en un paso de reacción reemplazar solamente un sustituyente por otro sustituyente, o varios sustituyentes pueden ser reemplazados por otros sustituyentes en el mismo paso de reacción.

15 Las sales de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 se pueden preparar de un modo conocido *per se*. De esta manera, por ejemplo, se obtienen sales de adición de un ácido de compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

20 Las sales de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 se pueden convertir de la manera habitual en compuestos libres I, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

25 Las sales de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 se pueden convertir de un modo conocido *per se* en otras sales de compuestos de fórmula I, sales de adición de un ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de un ácido, por ejemplo, por tratamiento de una sal de un 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 de este modo precipita en la mezcla de reacción.

Dependiendo del procedimiento o de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3, que tienen propiedades formadoras de sales, pueden obtenerse en forma libre o en forma de sales.

30 Los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 y, cuando sea apropiado, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, 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 del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que estén presentes en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que sean posibles y se sobreentenderá en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

40 Las mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3, en forma libre o en forma salina, que pueden obtenerse dependiendo de los materiales de partida y los procedimientos seleccionados, pueden separarse de un modo conocido para obtener los racematos o los diastereómeros puros en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cromatografía, destilación y/o cristalización fraccionada.

45 Mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de forma similar, pueden resolverse en antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización a partir de un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) sobre acetil celulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas específicas inmovilizadas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres de corona quirales, en donde solamente un enantiómero forma un complejo, o mediante conversión a sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como ácido carboxílico, por ejemplo, ácido canfórico, tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo, ácido canforsulfónico y mediante separación de la mezcla de diastereomérica que puede obtenerse de esta manera, por ejemplo mediante cristalización fraccionada en base a sus solubilidades diferentes, para proporcionar diastereómeros, a partir de los cuales el enantiómero deseado puede liberarse mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo, 55 agentes básicos.

Pueden obtenerse diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solamente separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis

diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida que tengan una estereoquímica adecuada.

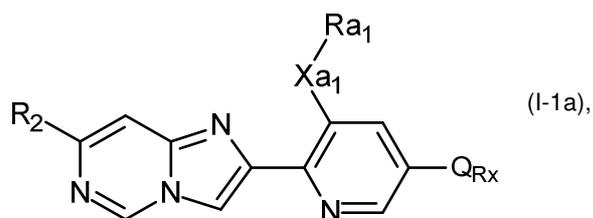
Pueden prepararse los N-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de H₂O₂/urea en presencia de un anhídrido de un ácido, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético. Hay constancia de dichas oxidaciones en la bibliografía, por ejemplo, en J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 o WO 00/15615.

Es conveniente aislar o sintetizar en cada caso el isómero biológicamente más eficaz, por ejemplo, el enantiómero o diastereómero, o mezcla de isómeros, por ejemplo, mezcla de enantiómeros o mezcla de diastereómeros, si los componentes individuales tienen una actividad biológica diferente.

10 Los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 y, cuando corresponda, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, también se pueden obtener, si corresponde, en forma hidratada y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo, los que se hayan podido emplear para la cristalización de los compuestos que están presentes en forma sólida.

15 Los compuestos de acuerdo con las siguientes Tablas 1-6 que figuran a continuación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. A menos que se indique de otro modo, los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la invención y muestran compuestos preferidos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3. Un asterisco (*) en las tablas X o Y designa compuestos de las Tablas 1 a 6 que son ilustrativos y caen fuera del alcance de la presente invención.

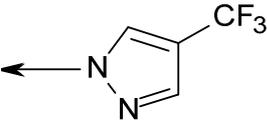
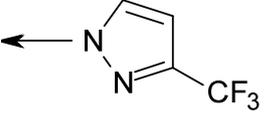
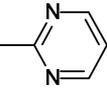
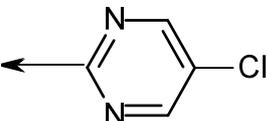
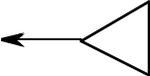
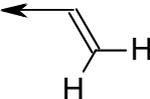
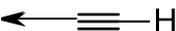
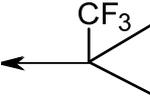
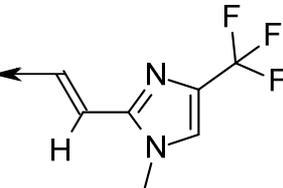
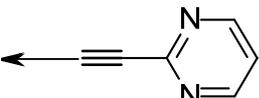
Tabla X: Esta tabla divulga 44 definiciones de sustituyentes X.001 a X.0044 de la fórmula I-1a:

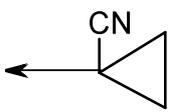
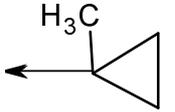
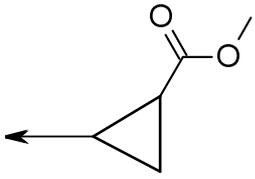
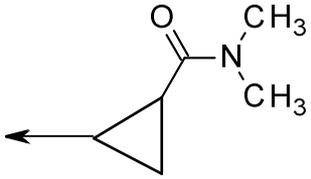
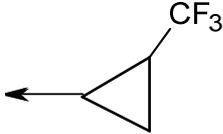
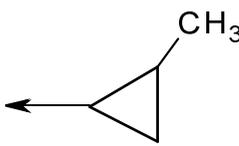
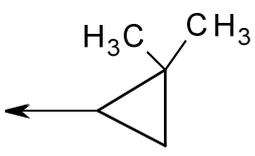
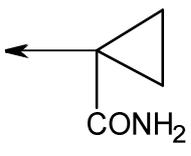


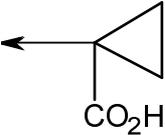
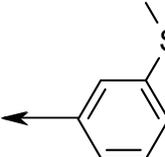
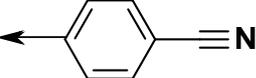
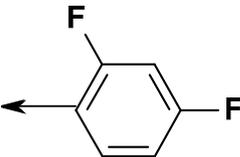
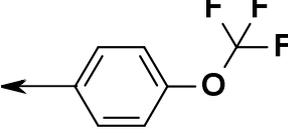
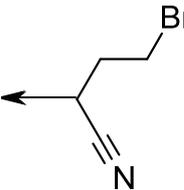
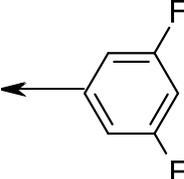
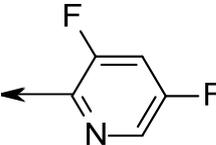
20 en donde Ra₁, R₂ y QR_x son tal como se definen a continuación y la flecha muestra el punto de unión al anillo aromático.

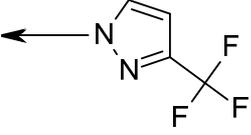
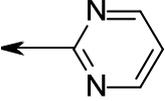
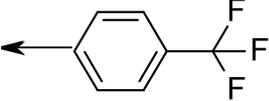
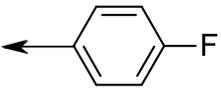
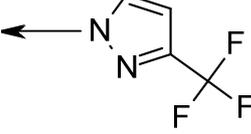
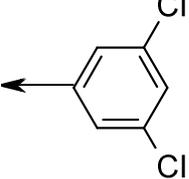
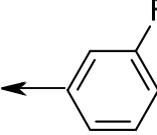
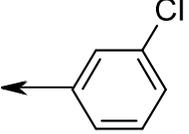
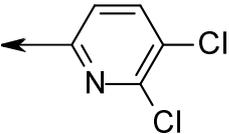
Tabla X:

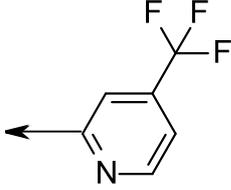
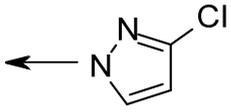
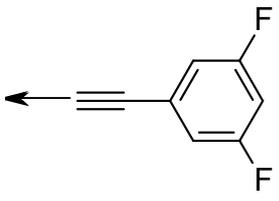
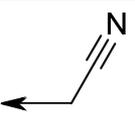
Comp. N.º	R ₂	Ra ₁	QR _x
X.001	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.002	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.003	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.004	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

X.005	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.006	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.007	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.008	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.009	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.010	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.011	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.012	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.013	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.014	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

X.015	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), an ethyl group (CH₂CH₃), and a cyano group (CN). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
X.016	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), an ethyl group (CH₂CH₃), and a methyl group (H₃C). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
*X.017	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), an ethyl group (CH₂CH₃), and a methoxycarbonyl group (COOCH₃). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
*X.018	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃), an ethyl group (CH₂CH₃), and a dimethylamino group (N(CH₃)₂). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
X.019	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃) and an ethyl group (CH₂CH₃). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
X.020	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃) and a methyl group (CH₃). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
X.021	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃) and two methyl groups (H₃C and CH₃). An arrow points to the left from the central carbon.</p>
*X.022	CF ₃	CH ₂ CH ₃	 <p>A chemical structure showing a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃) and a carbamoyl group (CONH₂). An arrow points to the left from the central carbon.</p>

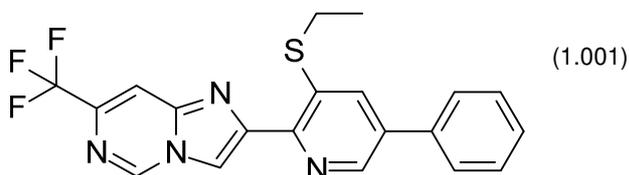
*X.023	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.024	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.025	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.026	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.027	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.028	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.029	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.030	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.031	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	

*X.032	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.033	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.034	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.035	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.036	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.037	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.038	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
X.039	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.040	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	

*X.041	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.042	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.043	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*X.044	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

y los N-óxidos de los compuestos de la Tabla X.

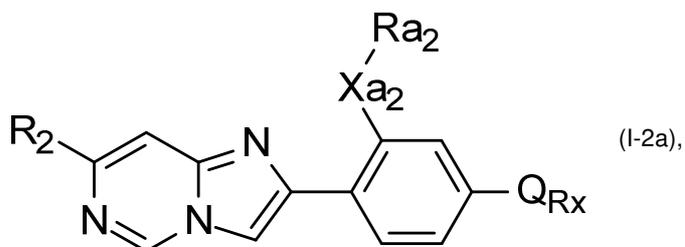
Tabla 1: Esta tabla divulga los 44 compuestos 1.001 a 1.044 de la fórmula I-1a, en donde X_{a1} es S y R_{a1}, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla X. Por ejemplo, el compuesto No. 1.001 tiene la siguiente estructura:



- 5 **Tabla 2:** Esta tabla divulga los 44 compuestos 2.001 a 2.044 de la fórmula I-1a, en donde X_{a1} es SO y R_{a1}, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla X.

Tabla 3: Esta tabla divulga los 44 compuestos 3.001 a 3.044 de la fórmula I-1a, en donde X_{a1} es SO₂ y R_{a1}, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla X.

Tabla Y: Esta tabla divulga 44 definiciones de sustituyentes Y.001 a Y.044 de la fórmula I-2a:

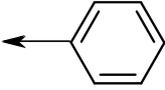
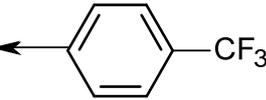
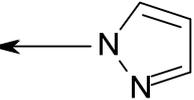
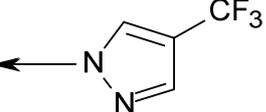
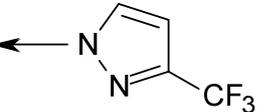
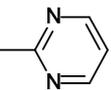
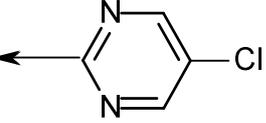
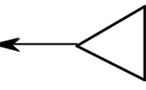
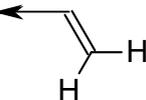
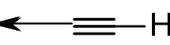


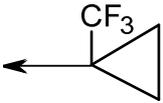
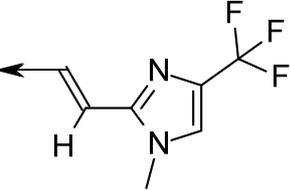
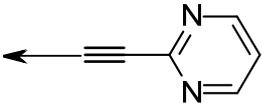
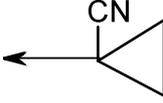
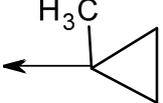
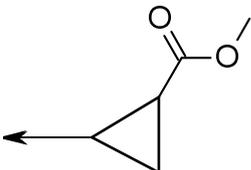
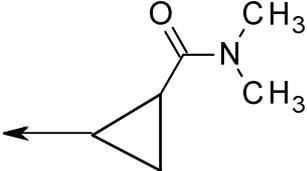
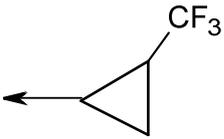
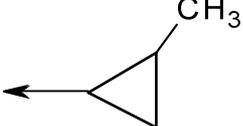
10

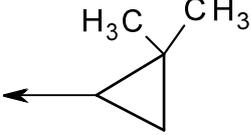
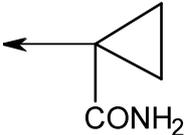
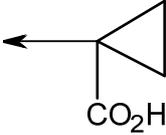
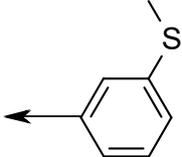
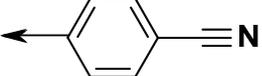
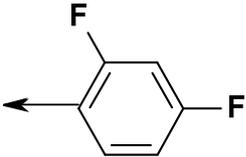
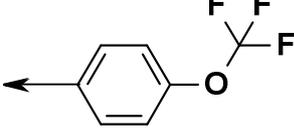
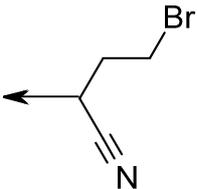
en donde R_{a2}, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen a continuación y la flecha muestra el punto de unión al anillo aromático.

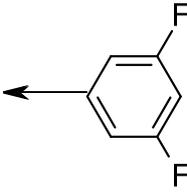
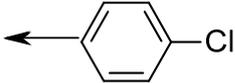
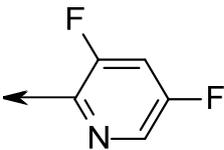
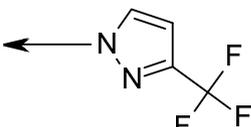
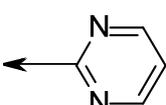
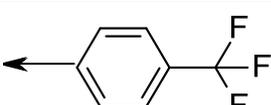
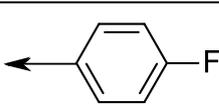
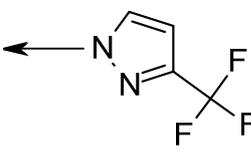
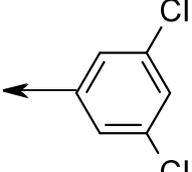
Tabla Y:

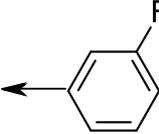
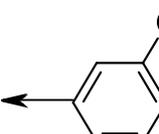
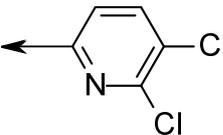
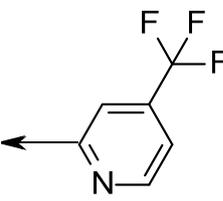
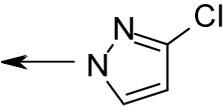
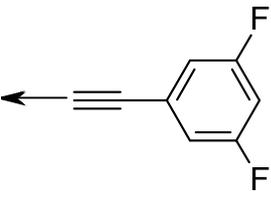
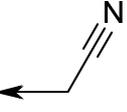
Comp. N.º	R ₂	R _{a1}	Q _{Rx}
-----------	----------------	-----------------	-----------------

Y.001	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.002	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.003	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.004	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.005	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.006	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.007	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.008	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.009	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.010	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.011	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

Y.012	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.013	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.014	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.015	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.016	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.017	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.018	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.019	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.020	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

Y.021	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.022	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.023	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.024	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.025	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.026	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.027	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.028	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

Y.029	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.030	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.031	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.032	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.033	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.034	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.035	CF ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.036	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.037	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

Y.038	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
Y.039	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.040	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.041	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.042	SCF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.043	CF ₃	CH ₂ CH ₃	
*Y.044	CF ₃	CH ₂ CH ₃	

y los N-óxidos de los compuestos de la Tabla Y.

Tabla 4: Esta tabla divulga los 44 compuestos 4.001 a 4.044 de la fórmula I-2a, en donde X_{a2} es S y Ra₂, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla Y.

5 **Tabla 5:** Esta tabla divulga los 44 compuestos 5.001 a 5.044 de la fórmula I-2a, en donde X_{a2} es SO y Ra₂, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla Y.

Tabla 6: Esta tabla divulga los 44 compuestos 6.001 a 6.044 de la fórmula I-2a, en donde X_{a2} es SO₂ y Ra₂, R₂ y Q_{Rx} son tal como se definen en la tabla Y.

10 Los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 de acuerdo con la invención son ingredientes activos preventivamente y/o curativamente valiosos en el campo del control de plagas, aun con tasas de aplicación bajas, que tienen un espectro biocida muy favorable y son tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas. Los principios activos de acuerdo con la invención actúan contra todas o alguna de las etapas del desarrollo de plagas animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden de los ácaros. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes 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 algún tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una oviposición y/o tasa de eclosión reducidas.

Algunos ejemplos de las plagas animales mencionadas previamente son:

5 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 latus, Panonychus spp., Phyllocoptura oleivora, Phytionemus spp.,
10 Polyphagotarsonemus spp., Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp., Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;

del orden de los *anopluros*, por ejemplo,

Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Pemphigus spp. y Phylloxera spp.;

del orden de los *coleópteros*, por ejemplo,

15 Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp., Astylus atromaculatus, Ataenius spp., Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cerotoma 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 vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Liogenys spp., Maecolaspis spp., Maladera castanea, Megascelis spp., Meligethes aeneus, Melolontha spp.,
20 Myochrous armatus, Orycaephilus spp., Otiorynchus spp., Phyllophaga spp., Phylctinus 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 de los *dípteros*, por ejemplo,

25 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.;

30 del orden *Hemiptera*, por ejemplo,

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., Euschistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys, Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Lygus spp., Margarodes spp., Murgantia histrionica, Neomegalotomus spp., Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis, Piesma spp., Piezodorus spp., Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp., Thyanta spp., Triatoma spp., Vatica illudens;

40 Acyrthosium pisum, Adalges spp., Agalliana ensigera, Agonoscena targionii, Aleurodicus spp., Aleurocanthus spp., Aleurolobus 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., Ceroplastes spp., Chrysomphalus aonidium, 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.,
45 Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum spp., Mahanarva spp., Metcalfa pruinosa, Metopolophium dirhodum, Myndus crudus, Myzus spp., Neotoxoptera spp., Nephrotettix 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,
50 Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Recilia dorsalis, Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Sogatella furcifera, Spissistilus festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp., Trialeurodes spp., Tridiscus sporoboli, Trionymus spp., Trioza erytraea, Unaspis citri, Zyginia flammigera, Zyginidia scutellaris;

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.;

del orden *Isoptera*, por ejemplo,

5 Coptotermes spp., Cornitermes cumulans, Incisitermes spp., Macrotermes spp., Mastotermes spp., Microtermes spp., Reticulitermes spp.; Solenopsis geminate;

del orden *Lepidoptera*, por ejemplo,

10 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., Hedyia nubiferana, Heliothis spp., Hellula undalis, Herpetogramma spp., Hyphantria cunea, Keiferia lycopersicella, Lasmopalpus lignosellus, Leucoptera scitella, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Mythimna spp., Noctua spp., Operophtera spp., Orniodes indica, Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Papaipema nebris, Pectinophora gossypiella, Perileucoptera 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 e Yponomeuta spp.;

del orden de los malófagos, por ejemplo,

Damalinea spp. y Trichodectes spp.;

del orden *Orthoptera*, por ejemplo,

25 Blatta spp., Blattella spp., Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Neocurtilla hexadactyla, Periplaneta spp., Scapteriscus spp. y Schistocerca spp.;

del orden de los *psocópteros*, por ejemplo,

Liposcelis spp.;

del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,

30 Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla cheopis;

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 de los tisanuros, por ejemplo, Lepisma saccharina.

35 Los principios activos de acuerdo con la invención se pueden emplear para controlar, es decir, contener o exterminar, plagas del tipo mencionado anteriormente que se manifiestan particularmente 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.

40 Cultivos objetivo adecuados son, en particular, cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avenas, arroz, maíz o sorgo; remolacha, tal como, remolacha azucarera o de forraje; frutas, por ejemplo, frutas pomáceas, frutas de carozo o frutas blandas, tales como manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos leguminosos, tales como guisantes, lentejas, arvejas o soja; cultivos oleaginosos, tales como colza, mostaza, amapolas, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o maníes; 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; vegetales, tales como espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas o ajíes; Lauraceae, tal como palta, Cinnamomum o alcanfor; y también tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vid, lúpulos, la familia de plátanos y plantas de látex.

50 Las composiciones y/o métodos de la presente invención también pueden utilizarse en cualquier cultivo ornamental y/o de vegetales, incluidas flores, arbustos, árboles de hoja ancha y perennes.

Por ejemplo, la invención se puede usar en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capsensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (por ejemplo, *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubérea*), *Bougainvillea* spp., *Brachycome* spp., *Brassica* spp. (ornamental), *Calceolaria* spp., *Capsicum annuum*, *Catharanthus roseus*, *Canna* spp., *Centaurea* spp., *Chrysanthemum* spp., *Cineraria* spp. (*C. maritime*), *Coreopsis* spp., *Crassula coccinea*, *Cuphea ignea*, *Dahlia* spp., *Delphinium* spp., *Dicentra spectabilis*, *Dorotheantus* spp., *Eustoma grandiflorum*, *Forsythia* spp., *Fuchsia* spp., *Geranium gnaphalium*, *Gerbera* spp., *Gomphrena globosa*, *Heliotropium* spp., *Helianthus* spp., *Hibiscus* spp., *Hortensia* spp., *Hydrangea* spp., *Hypoestes phyllostachya*, *Impatiens* spp. (*I. Walleriana*), *Iresines* spp., *Kalanchoe* spp., *Lantana camara*, *Lavatera trimestris*, *Leonotis leonurus*, *Lilium* spp., *Mesembryanthemum* spp., *Mimulus* spp., *Monarda* spp., *Nemesia* spp., *Tagetes* spp., *Dianthus* spp. (clavel), *Canna* spp., *Oxalis* spp., *Bellis* spp., *Pelargonium* spp. (*P. peltatum*, *P. Zonale*), *Viola* spp. (pensamiento), *Petunia* spp., *Phlox* spp., *Plecthranthus* spp., *Poinsettia* spp., *Parthenocissus* spp. (*P. quinquefolia*, *P. tricuspidata*), *Primula* spp., *Ranunculus* spp., *Rhododendron* spp., *Rosa* spp. (rosa), *Rudbeckia* spp., *Saintpaulia* spp., *Salvia* spp., *Scaevola aemola*, *Schizanthus wisetonensis*, *Sedum* spp., *Solanum* spp., *Surfinia* spp., *Tagetes* spp., *Nicotinia* spp., *Verbena* spp., *Zinnia* spp. Y otras plantas ornamentales.

Por ejemplo, la invención se puede usar en cualquiera de las siguientes especies vegetales: *Allium* spp. (*A. sativum*, *A. cepa*, *A. oschaninii*, *A. Porrum*, *A. ascalonicum*, *A. fistulosum*), *Anthriscus cerefolium*, *Apium graveolus*, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris*, *Brassica* spp. (*B. Oleracea*, *B. Pekinensis*, *B. rapa*), *Capsicum annuum*, *Cicer arietinum*, *Cichorium endivia*, *Cichorium* spp. (*C. intybus*, *C. endivia*), *Citrullus lanatus*, *Cucumis* spp. (*C. sativus*, *C. melo*), *Cucurbita* spp. (*C. pepo*, *C. maxima*), *Cyanara* spp. (*C. scolymus*, *C. cardunculus*), *Daucus carota*, *Foeniculum vulgare*, *Hypericum* spp., *Lactuca sativa*, *Lycopersicon* spp. (*L. esculentum*, *L. lycopersicum*), *Mentha* spp., *Ocimum basilicum*, *Petroselinum crispum*, *Phaseolus* spp. (*P. vulgaris*, *P. coccineus*), *Pisum sativum*, *Raphanus sativus*, *Rheum rhaponticum*, *Rosemarinus* spp., *Salvia* spp., *Scorzonera hispanica*, *Solanum melongena*, *Spinacea oleracea*, *Valerianella* spp. (*V. locusta*, *V. eriocarpa*) y *Vicia faba*.

Las especies ornamentales preferidas incluyen violeta africana, *Begonia*, *Dahlia*, *Gerbera*, *Hydrangea*, *Verbena*, *Rosa*, *Kalanchoe*, *Poinsettia*, *Aster*, *Centaurea*, *Coreopsis*, *Delphinium*, *Monarda*, *Phlox*, *Rudbeckia*, *Sedum*, *Petunia*, *Viola*, *Impatiens*, *Geranium*, *Chrysanthemum*, *Ranunculus*, *Fuchsia*, *Salvia*, *Hortensia*, romero, salvia, hierba de San Juan, menta, capsicum, tomate y pepino.

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 y viñedos), *Leptinotarsa* (preferentemente en papas) y *Chilo suppressalis* (preferentemente en arroz).

En un aspecto adicional, la invención también puede referirse a un método de control del daño a las plantas y partes de estas por parte de nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendoparasitarios y ectoparasitarios), especialmente nematodos parasitarios de plantas tales como nematodos de los nudos de la raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies *Heterodera*; nematodos de las agallas de las semillas, especies *Anguina*; nematodos del tallo y las hojas, especies *Aphelenchoides*; nematodos de picadura, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies *Bursaphelenchus*; nematodos de anillo, especies *Criconeema*, especies *Criconemella*, especies *Criconemoides*, especies *Mesocriconeema*; nematodos del tallo y bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies *Ditylenchus*; nematodos de punzón, especies *Dolichodorus*; nematodos de espiral, *Heliocotylenchus multinctus* y otras especies *Helicotylenchus*; nematodos de vaina y envolventes, especies *Hemicyclophora* y especies *Hemicriconemoides*; especies *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especies *Hoploaimus*; nematodos falsos del nudo de la raíz, especies *Nacobbus*; nematodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies *Longidorus*; nematodos alfiler, especies *Pratylenchus*; nematodos de lesiones, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies *Pratylenchus*; nematodos excavadores, *Radopholus similis* y otras especies *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies *Rotylenchus*; especies *Scutellonema*; nematodos de la raíz corta y gruesa, *Trichodorus primitivus* y otras especies *Trichodorus*, especies *Paratrachodorus*; nematodos que causan atrofia, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies *Tylenchorhynchus*; nematodos de los cítricos, especies *Tylenchulus*; nematodos daga, especies *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. empiricorum*, *D. laeve*, *D. reticulatum*); *Discus* (*D. rotundatus*); *Euomphalia*; *Galba* (*G. trunculata*); *Helicelia* (*H. itala*, *H. obvia*); *Helicidae* (*Helicigona arborum*); *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. canaticulata*); *Vallonia* y *Zanitoides*.

Se debe sobreentender que el término "cultivos" también incluye las plantas de cultivo que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante de tal forma que sean capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias que producen toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

5 Las toxinas que pueden ser expresadas por estas 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 nematodos que colonizan bacterias, por ejemplo, *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*,
 10 *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 arvejas, lectinas de cebada o lectinas de la campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteinasas tales como inhibidores de la tripsina, inhibidores de la serina-proteasa, inhibidores de la patatina, cistatina, papaína; proteínas que desactivan ribosomas (RIP, por sus siglas en inglés) tales
 15 como ricina, RIP del maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas que participan en el metabolismo de esteroides tales como 3-hidroxiesteroxidasa, ecdiesteroido-UDP-glicosiltransferasa, 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, estilbena sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

20 En el contexto de la presente invención deben comprenderse como 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 por recombinación mediante una combinación nueva de diferentes dominios de las proteínas (ver, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Las toxinas truncadas, por ejemplo, una toxina Cry1Ab truncada, son
 25 conocidas. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplaza uno o más aminoácidos de la toxina de origen natural. En tales reemplazos de aminoácidos, preferentemente se insertan secuencias de reconocimiento de proteasas artificiales en la toxina, como, por ejemplo, en el caso de Cry3A055, en el que se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina Cry3A (remítase a WO 03/018810).

30 Se describen ejemplos de estas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar estas toxinas, por ejemplo, en 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 preparar estas plantas transgénicas son generalmente conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas previamente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo CryI y su preparación se describen, por ejemplo, en WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

35 La toxina contenida en las plantas transgénicas les confiere tolerancia contra insectos dañinos. Estos insectos pueden pertenecer a cualquier grupo taxonómico de insectos, pero suelen pertenecer 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 la resistencia a un insecticida y expresan una o más toxinas, y algunas de ellas se pueden adquirir de proveedores comerciales. Algunos ejemplos de estas plantas son: YieldGard® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab); YieldGard Rootworm® (variedad
 40 del maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Ab y una toxina Cry3Bb1); Starlink® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad del maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfotricina-N-acetiltransferasa (PAT, por sus siglas en inglés) para obtener tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad del algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad del algodón que
 45 expresa una toxina Cry1Ac y una toxina Cry2Ab); VipCot® (variedad del algodón que expresa una toxina Vip3A y una toxina Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de la papa que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del gusano barrenador del maíz (CB, por sus siglas en inglés) Bt11) y Protecta®.

Otros ejemplos de este tipo de cultivos transgénicos son los siguientes:

50 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. Consiste en *Zea mays* que se ha modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para obtener tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

55 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. Consiste en *Zea mays* que se ha modificado genéticamente para que sea resistente al ataque del

gusano barrenador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para obtener tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

5 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. Consiste en maíz que se ha modificado para que sea 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 la proteasa catepsina G. La preparación de estas plantas de maíz transgénicas se describe en WO 03/018810.

10 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 ciertos 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.

15 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 la expresión de la proteína Cry1F para lograr resistencia a ciertos insectos lepidópteros y de la proteína PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

20 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. Consiste en 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.*, la cual confiere tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también expresa una toxina Cry1Ab obtenida a partir de *Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki*, la cual proporciona tolerancia a ciertos lepidópteros, incluido el gusano barrenador del maíz europeo.

También se describen cultivos transgénicos de plantas resistentes a insectos en el Informe del BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basilea, Suiza) de 2003 (<http://bats.ch>).

25 Debe comprenderse que el término "cultivos" también incluye plantas cultivadas que han sido transformadas mediante la utilización de técnicas de ADN recombinante de forma tal que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, remítase, por ejemplo, al documento EP-A-0 392 225). Algunos ejemplos de estas sustancias antipatógenas y de plantas transgénicas capaces de sintetizar estas sustancias antipatógenas se describen, por ejemplo, en EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Generalmente, los expertos en la técnica estarán familiarizados con los métodos de producción de este tipo de plantas transgénicas y estos se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

35 Los cultivos también pueden ser modificados para lograr una resistencia mejorada frente a los hongos (por ejemplo, Fusarium, Antracnosis, o Phytophthora), las bacterias (por ejemplo, Pseudomonas) o los virus (por ejemplo, virus de enrollamiento de la hoja de la papa, virus del bronceado del tomate, virus del mosaico del pepino) patógenos.

Los cultivos también incluyen aquellos que presentan una resistencia mejorada frente a nematodos tales como el nematodo que induce quistes en la soya.

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

45 Las sustancias antipatógenas que pueden ser expresadas por tales plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales iónicos, 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; remítase, por ejemplo, a EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (remítase, por ejemplo, a WO 95/33818) o factores proteicos o polipeptídicos que participan en la defensa de la planta contra patógenos (denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", como se describe en WO 03/000906).

50 Otras áreas de uso de las composiciones de acuerdo con la invención son la protección de artículos almacenados y ambientes de almacenamiento y la protección de materias primas, tales como madera, textiles, revestimientos de pisos o edificios, y también en el sector de la higiene, en especial la protección de humanos, animales domésticos y ganado reproductivo contra plagas del tipo mencionado.

55 La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros portadores de enfermedades; remítase también a 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 de tipo IRS (siglas en inglés de pulverización residual de interiores) de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención. En otra realización, se contempla la aplicación de dichas composiciones a un sustrato tal como un material de tipo tela o no tejido en forma de (o que se puede emplear para elaborar) mallas, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

5 En una realización, el método para controlar dichas plagas comprende aplicar una cantidad eficaz como plaguicida de las composiciones de la invención a las plagas diana, su emplazamiento o a una superficie o sustrato, con el fin de proporcionar una actividad plaguicida residual eficaz en la superficie o sustrato. Una aplicación de este tipo se puede realizar aplicando la composición plaguicida de la invención con brocha, rodillo, mediante pulverización, dispersión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación de tipo IRS de una superficie, tal como la superficie de una pared, un
10 techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención, para proporcionar una 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 tipo tela en forma de (o que se puede emplear para elaborar) mallas, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

15 Los sustratos, incluidos los materiales de tipo tela, no tejidos o las mallas, que se van 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 análogos. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento textil se describen, por ejemplo, en WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO2006/128870, EP 1724392, WO2005113886 o WO 2007/090739.

20 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.

25 En el campo de la inyección de árboles/tratamiento de troncos, los compuestos de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuados contra insectos barrenadores de la madera del orden *Lepidoptera*, tal como se ha mencionado anteriormente, y del orden *Coleoptera*, especialmente contra 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	Especies	Hospedador o cultivo infestado
Bupréstidos	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambísidos	<i>Anoplua glabripennis</i>	Maderas duras
Escolitinos	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

Tabla B. Ejemplos de barrenadores de la madera naturales importantes desde un punto de vista económico.

Familia	Especies	Hospedador o cultivo infestado
Bupréstidos	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
	<i>Agrilus politus</i>	Sauce, Arce
	<i>Agrilus sayi</i>	Baya, Comptonia
	<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzana, Pera, Arándano, <i>Amelanchier</i> , Espino blanco
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzana, Damasco, Haya, Arce negundo, Cereza, Castaña, Grosella, Olmo, Espino blanco, Almez, Nogal americano, Castaño de indias, Tilo, Arce, Fresno de Montaña, Roble, Pecán, Pera, Durazno, Caqui, Ciruela, Álamo, Membrillo, Ciclamor, <i>Amelanchier</i> , Sicomoro, Nuez, Sauce

ES 2 791 188 T3

Familia	Especies	Hospedador o cultivo infestado
	<i>Texania campestris</i>	Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicamoro, Sauce, Álamo amarillo
Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza de cerezo, Roble de agua, Sicamoro
	<i>Goes tigrinus</i>	Roble
	<i>Neoclytus acuminatus</i>	Fresno, Nogal americano, Roble, Nuez, 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, Pera, Cereza, Ciruela, Durazno, Manzana, Olmo, Tilo americano, Liquidámbar
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Higo, Aliso, Mora, Sauce, Almez occidental
	<i>Oberea ocellata</i>	Zumaque, Manzana, Durazno, Ciruela, Pera, Grosella, Mora
	<i>Oberea tripunctata</i>	Cornejo, Viburno, Olmo, Oxidendro, Arándano, Rododendro, Azaleas, Laurel, Álamo, Sauce, Mora
	<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, Pecán, Caqui, Olmo, Oxidendro, Tilo americano, Acacia de tres espinas, Cornejo, Eucalipto, Roble, Almez, Arce, Árboles frutales
	<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
	<i>Strophiona nitens</i>	Castaño, Roble, Nogal americano, Nuez, Haya, Arce
Scolytidae	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Durazno, Pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Durazno, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña
	<i>Pseudopityophthorus pruinosis</i>	Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino
Sesiidae	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, Castaña americana
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui

Familia	Especies	Hospedador o cultivo infestado
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Durazno, Ciruela, Nectarina, Cereza, Damasco, Almendra, Cereza negra
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Durazno, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Tupelo
	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzana, Níspero, <i>Physocarpus</i> , Baya
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Uva

5 La presente invención también se podrá utilizar para controlar cualesquiera plagas de insectos que pueden estar presentes en el paso, que incluyen, por ejemplo, escarabajos, orugas, hormigas de fuego, perlas de tierra, milipedos, cochinillas de la humedad, ácaros, grillos topo, cochinillas, gorgojos, garrapatas, cercopoideos, chinches meridionales y larvas blancas. La presente invención se podrá utilizar para controlar plagas de insectos en diversas etapas de su ciclo vital, incluidos los huevos, larvas, ninfas y adultos.

10 En particular, la presente invención puede usarse para controlar plagas de insectos que se alimentan de las raíces del césped, incluidas larvas blancas (tales como *Cyclocephala spp.* (por ejemplo, escarabajo de tierra, *C. lurida*), *Rhizotrogus spp.* (por ejemplo, escarabajo europeo, *R. majalis*), *Cotinus spp.* (por ejemplo, escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia spp.* (por ejemplo, escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga spp.* (por ejemplo, escarabajo de mayo/junio), *Ataenius spp.* (por ejemplo, Ataenius negro del césped, *A. spretulus*), *Maladera spp.* (por ejemplo, escarabajo de jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus spp.*), perlas de tierra (*Margarodes spp.*), grillos topo (leonado, del sur y de alas cortas; *Scapteriscus spp.*, *Grylotalpa africana*) y tipúlidos (mosca grúa europea, *Tipula spp.*).

15 La presente invención también puede utilizarse para controlar plagas de insectos del césped que habitan en la paja, incluidos gusanos cogolleros (tales como el gusano cogollero del otoño *Spodoptera frugiperda*, y gusano cogollero común *Pseudaletia unipuncta*), gusanos cortadores, gorgojos (*Sphenophorus spp.*, tales como *S. venatus verstitus* y *S. parvulus*) y gusanos tejedores del césped (tales como *Crambus spp.* y el gusano tejedor del césped tropical, *Herpetogramma phaeopteralis*).

20 La presente invención también se podrá utilizar para controlar plagas de insectos del pasto que viven por encima del nivel del suelo y que se alimentan de las hojas del pasto, incluidas las chinches (tales como las chinches meridionales, *Blissus insularis*), ácaro de la grama común (*Eriophyes cynodontiensis*), gorgojos del pasto de rodas (*Antonina graminis*), cercopoideos de dos líneas (*Prospapia bicincta*), saltarillas, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y pulgones verdes.

La presente invención también se podrá utilizar para controlar otras plagas del pasto tales como las hormigas rojas de fuego importadas (*Solenopsis invicta*) que crean hormigueros en el césped.

25 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 las cosechas, moscas (masticadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos de pelo, piojos de aves y pulgas.

Algunos ejemplos de dichos parásitos son:

del orden de los anopluros: *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.* y *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*.

30 Del orden de los malófagos: *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.* y *Felicola spp.*.

35 Del orden Diptera y los subórdenes Nematocerina y Brachycerina, 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.*, *Philipomyia 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 sifonápteros, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*

Del orden de los heterópteros, por ejemplo *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*

Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattelagermanica* y *Supella* spp.

De la subclase de los ácaros (acáridos) 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.

- 5 De los órdenes de los actinédidos (Prostigmata) y acarídidos (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *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.

- 10 Las composiciones de acuerdo con la invención son también 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 pisos y edificios.

- 15 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*, *Ptilinuspecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthesrugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* y *Dinoderus minutus*, y también himenópteros tales como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus* y *Urocerus augur*, y termitas tales como *Kaloterme flavicollis*, *Cryptoterme brevis*, *Heteroterme indicola*, *Reticuliterme flavipes*, *Reticuliterme santonensis*, *Reticuliterme lucifugus*, *Mastoterme darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis* y *Coptoterme formosanus*, y tisanuros tales como *Lepisma saccharina*.
- 20

- 25 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, 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.

- 30 En estas composiciones, el principio activo se emplea en forma pura, un principio activo sólido, por ejemplo, en 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).

- 35 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 etilenglicol monometílico o éter etilenglicol monoetilico, 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 no epoxidados o epoxidados, tales como aceites de colza, ricino, coco o soja y silicona no epoxidados o epoxidados.

- 40 Los portadores sólidos que se usan, por ejemplo, para polvos finos o polvos dispersables son, por regla general, minerales naturales molidos tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Con el fin de mejorar las propiedades físicas, también es posible añadir sílices altamente dispersadas o polímeros absorbentes altamente dispersados. Los portadores adsorbentes adecuados para gránulos son de tipo poroso, tal como pumita, ladrillo roto, sepiolita o bentonita, y los materiales portadores no absorbentes adecuados son calcita o arena. Además, pueden utilizarse un gran número de materiales granulados de naturaleza orgánica o inorgánica, en particular dolomita o residuos vegetales pulverizados.
- 45

- 50 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 describen 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.

- 55 Los surfactantes no iónicos adecuados son, especialmente, derivados de tipo éter poliglicólico 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 éter glicólico 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 los aductos de óxido de polietileno solubles en agua con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol o alquilpolipropilenglicol que contienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena de tipo 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. Algunos ejemplos que se pueden mencionar son nonilfenoxipolietoxietanol, éter poliglicólico de aceite de ricino, aductos de polipropilenglicol/óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol u octilfenoxipolietoxietanol. También son adecuados los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxi-etilenado, tales como el trioleato de sorbitán polioxi-etilenado.

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 tipo 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.

Algunos ejemplos de surfactantes aniónicos adecuados son jabones solubles en agua o compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los ejemplos de jabones adecuados son las sales alcalinas, alcalinotérricas o amónicas (sustituidas o no sustituidas) de ácidos grasos que contienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 22 átomos de C, tales como las sales sódicas o potásicas del ácido esteárico u oleico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener, por ejemplo, a partir de aceite de coco o de pino; también deben mencionarse los tauratos metílicos de ácidos grasos. Sin embargo, se emplean más frecuentemente los surfactantes sintéticos, en particular sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de benzimidazol sulfonados o sulfonatos de alquilarilo. Por regla general, los sulfonatos grasos y sulfatos grasos están presentes como sales alcalinas, alcalinotérricas o amónicas (sustituidas o no sustituidas) y generalmente contienen un radical alquilo de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de C, debiéndose sobreentender que alquilo también incluye el resto alquilo de radicales acilo; algunos ejemplos que se pueden mencionar son las sales sódicas o cálcicas 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 alcoholes grasos/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonados contienen preferentemente 2 grupos sulfonilo y un radical de tipo ácido graso de aproximadamente 8 a aproximadamente 22 átomos de carbono. Algunos ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales sódicas, cálcicas o trietanolamónicas del ácido decilbencenosulfónico, ácido dibutilnaftalenosulfónico, o de un condensado de ácido naftalenosulfónico y 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 entre un 0.1 y un 99%, especialmente entre un 0.1 y un 95% del principio activo y entre un 1 y un 99.9%, especialmente entre un 5 y un 99.9%, de al menos un adyuvante sólido o líquido, siendo posible por regla general que entre un 0 y un 25%, especialmente entre un 0.1 y un 20% de la composición corresponda a surfactantes (el % en cada caso significa porcentaje en peso). Si bien tienden a preferirse las composiciones concentradas para artículos comerciales, el usuario final, por regla general, emplea composiciones diluidas que tienen concentraciones sustancialmente más bajas del principio activo.

Una formulación típica de premezcla para la aplicación foliar comprende entre un 0.1 y un 99.9%, especialmente entre un 1 y un 95% de los ingredientes deseados y entre un 99.9 y un 0.1%, especialmente entre un 99 y 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 comprendida entre un 0 y un 50%, especialmente entre un 0.5 y 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 entre un 0.25 y un 80%, especialmente entre un 1 y un 75% de los ingredientes deseados y entre un 99.75 y un 20%, especialmente entre un 99 y 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 comprendida entre un 0 y un 40%, especialmente entre un 0.5 y 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 entre un 0.5 y un 99.9%, especialmente entre un 1 y un 95% de los ingredientes deseados y entre un 99.5 y un 0.1%, especialmente entre un 99 y 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 comprendida entre un 0 y un 50%, especialmente entre un 0.5 y un 40%, en función de la formulación de premezcla.

Aunque los productos comerciales se formulan preferentemente como concentrados (p. ej., composición de premezcla (formulación)), 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 fluidizado, 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 lechos con surtidores. El tamaño de las semillas se puede medir previamente antes del recubrimiento. Después del recubrimiento, las semillas generalmente se secan y luego se transfieren a una máquina de medición del tamaño para seleccionar su tamaño. Este tipo de procedimientos se conocen en la técnica.

En general, las composiciones de premezcla de la invención contienen entre un 0.5 y un 99.9, especialmente entre un 1 y un 95, convenientemente entre un 1 y un 50% en masa de los ingredientes deseados y entre un 99.5 y un 0.1, especialmente entre un 99 y 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 comprendida entre un 0 y un 50, especialmente entre un 0.5 y un 40% en masa, en función de la masa de la formulación de premezcla.

Algunos ejemplos de los tipos de formulación foliar para las composiciones de premezcla son los siguientes:

GR: Gránulos

PH: polvos humectables

GD: gránulos dispersables en agua (povos)

10 GS: gránulos solubles en agua

SL: concentrados solubles

CE: concentrados emulsionables

EAg: emulsiones de aceite en agua

ME: microemulsión

15 CS: concentrado en suspensión acuosa

SC: suspensión acuosa de cápsulas

DO: concentrado en suspensión a base de aceite, y

ES: suspoemulsión acuosa.

20 En cambio, los ejemplos de tipos de formulación para el tratamiento de semillas para las composiciones de premezcla son:

HS: polvos humectables para el tratamiento de semillas en suspensión

SS: solución para el tratamiento de semillas

ES: emulsiones para el tratamiento de semillas

FS: concentrado en suspensión para el tratamiento de semillas

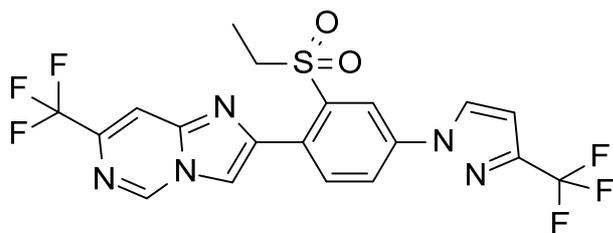
25 GD: gránulos dispersables en agua y

SC: suspensión acuosa de cápsulas.

Los ejemplos de los tipos de formulación adecuados para las composiciones de mezcla en tanque incluyen soluciones, emulsiones diluidas, suspensiones o una mezcla de estas, y polvos.

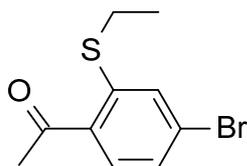
Ejemplos preparatorios:

30 **Ejemplo H1:** 2-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P1, Tabla P):



(Compuesto P1, Tabla P)

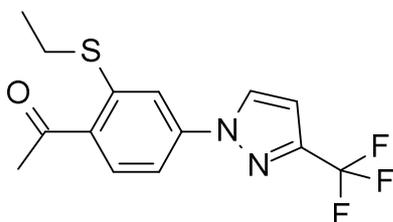
Paso A: 1-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)etanona:



A una solución de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)etanona (0.6 g, 2.76 mmol, CAS [625446-22-2]) en THF (5 mL) se agregó NaSEt (0.31g, 3.32 mmol) en porciones y finalmente unos pocos cristales de 18-Corona-6. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a -10°C y 1 hora a temperatura ambiente. El análisis por LCMS después de este tiempo mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y luego agua (5ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se decantó y la fase acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS (método 1); Rt= 1.03 min, [M+H]⁺ 259/261. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.39 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 2.60 (s, 3 H); 2.93 (c, *J*=7.58 Hz, 2 H); 7.32 (dd, *J*=8.44, 1.83 Hz, 1 H); 7.47 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H); 7.66 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H).

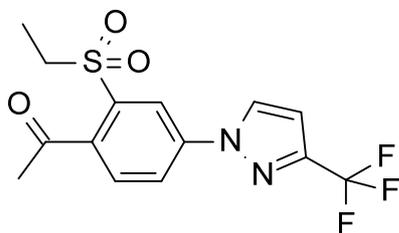
Paso B: 1-[2-etilsulfanil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona:



En un vial Supelco, se agregaron yoduro de cobre(I) (0.038 g, 0.193 mmol), N,N'-dimetiletano-1,2-diamina, (0.034 g, 0.042 ml, 0.39 mmol) y carbonato de potasio (0.108 g, 0.77 mmol) a una solución de 3-(trifluorometil)-1h-pirazol (0.58 g, 4.24 mmol) y 1-(4-bromo-2-etilsulfanil-fenil)etanona (1.0 g, 3.86 mmol) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C bajo una atmósfera de argón durante 12 horas. La LCMS después de este tiempo mostró que la reacción estaba incompleta por lo que se agregaron N,N'-dimetiletano-1,2-diamina, (0.034 g, 0.042 ml, 0.39 mmol) y carbonato de potasio (0.108 g, 0.77 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas adicionales a 120°C. La mezcla de reacción bruta (que contenía DMF) se purificó directamente mediante cromatografía Combi flash utilizando una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano 0-30 % acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 1.08 min, [M+H]⁺ 315. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1.44 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 2.66 (s, 3 H); 3.03 (c, *J*=7.58 Hz, 2 H); 6.78 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H); 7.47 (dd, *J*=8.44, 2.20 Hz, 1 H); 7.77 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 7.94 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H); 8.03 (dd, *J*=2.57, 0.73 Hz, 1 H).

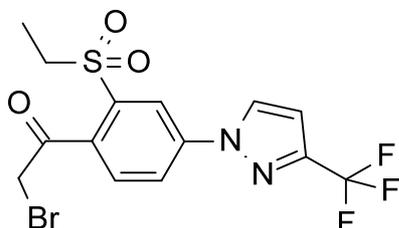
Paso C: 1-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona:



En un matraz de tres cuellos bajo argón, se disolvió 1-[2-etilsulfanil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona (1.02 g, 2.92 mmol) en diclorometano (20ml) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. A esta solución se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (1.51 g, 6.13 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0°C, luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se aplacó con hidróxido de sodio acuoso 1M (10 ml) y tiosulfato de sodio acuoso saturado (5ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso 1M (10 ml), HCl acuoso 1M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

LCMS (método 1); Rt= 0.94 min, [M+H] 347. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.37 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 2.69 (s, 3 H); 3.48 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 6.82 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H); 7.62 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H); 8.08 - 8.13 (m, 1 H); 8.16 (dd, *J*=8.44, 2.20 Hz, 1 H); 8.30 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

Paso D: 2-bromo-1-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona:



5

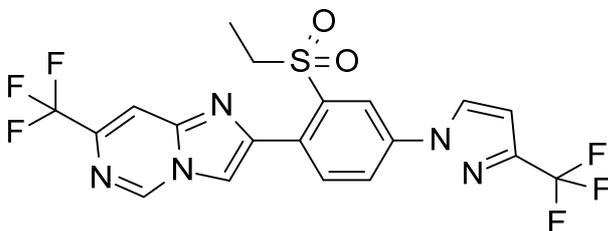
Una solución de 1-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona (0.9 g, 2.599 mmol) en cloroformo (4.5 ml) y acetato de etilo (4.5 ml) en un vial de microondas Supelco, se trató con bromuro de cobre(II) (1.16 g, 5.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 50 min a 140°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía Combi flash con una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano 0-60% acetato de etilo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

10

LCMS (método 1); Rt= 1.01 min, [M+H] 425/427. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.36 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 3.35 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 4.50 (s, 2 H); 6.83 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H); 7.69 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H); 8.12 (dd, *J*=2.57, 0.73 Hz, 1 H); 8.17 (dd, *J*=8.44, 2.20 Hz, 1 H); 8.32 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

15

Paso D: 2-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P1, Tabla P):



(Compuesto P1, Tabla P)

20

Una solución de 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0.143 g, 0.877 mmol) y 2-bromo-1-[2-etilsulfonil-4-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenil]etanona (0.34 g, 0.80 mmol) en acetonitrilo (7 ml) en un vial de microondas Supelco, se agitó durante 1 hr a 150°C. La LC-MS mostró el producto deseado y material de partida. La reacción luego se agitó 1 hora más a 150°C luego de lo cual la LCMS mostró más producto, menos material de partida. Después de 1 hora más a 150°C la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 12 g y un gradiente de ciclohexano 0-60% acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige.

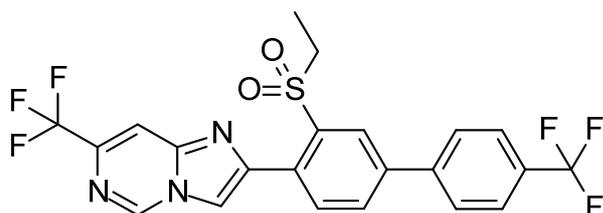
25

LCMS (método 1); Rt= 1.05 min, [M+H] 425/427.

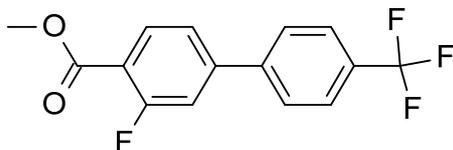
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.26 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 3.37 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 6.84 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H); 7.96 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H); 7.98 (s, 1 H); 8.16 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.24 (dd, *J*=8.44, 2.20 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.52 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H)

30

Ejemplo H2: 2-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (compuesto P2, Tabla P):

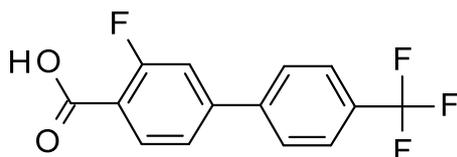


(Compuesto P2, Tabla P)

Paso A: Metil 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoato:

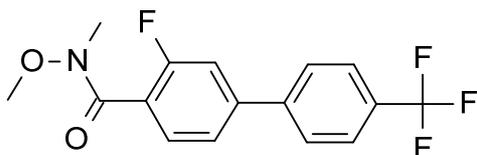
5 Se disolvió metil 4-bromo-2-fluoro-benzoato (1.92 g, 8.24 mmol, CAS [179232-29-2]) en 1,4-dioxano (48.0 mL). A esta solución se agregó ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (2.03 g, 1.30eq, 10.7 mmol) y carbonato de potasio (3.42 g, 24.7 mmol) y la mezcla se purgó con argón durante 10 min. A esto se agregó Pd(PPh₃)₄ (0.954 g, 0.824 mmol) y la solución marrón se calentó a 100°C durante 17 hr. La mezcla de reacción luego se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado, agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró por filtración al vacío a 40°C para proporcionar un sólido amarillo. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se adsorbió en absorbentes a granel de teflón y luego se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (Rf200) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo.

LCMS (método 1); Rt= 1.19 min, [M+H] 299. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.26 (t, *J*=7.15 Hz, 2 H); 3.96 (s, 3 H); 4.12 (c, *J*=6.97 Hz, 1 H); 7.34 - 7.41 (m, 1 H); 7.44 (dd, *J*=8.07, 1.83 Hz, 1 H); 7.66 - 7.77 (m, 4 H); 8.04 (t, *J*=7.70 Hz, 1 H).

Paso B: ácido 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoico:

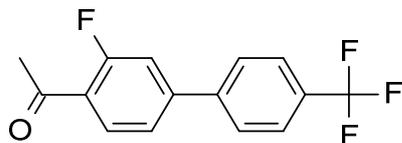
15 Se disolvió metil 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoato (1.5 g, 5.0 mmol) en tetrahidrofurano/H₂O 3: 1 (53 mL) y la solución clara amarilla se trató con hidrato de hidróxido de litio (0.22 g, 5.3 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se completó en 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío y la solución remanente se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, Pf: 231-233°C.

LCMS (método 1); Rt= 1.00 min, [M-H] 283. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.55 (d, *J*=8.44 Hz, 2 H); 7.77 (s a, 1 H); 7.82 (d, *J*=8.44 Hz, 2 H); 7.95 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H).

Paso C: 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida:

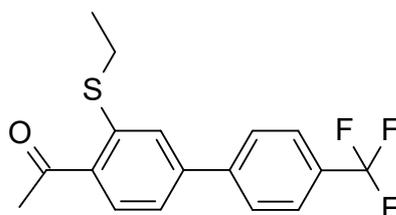
25 Se disolvió metil 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoato (1.3 g, 4.6 mmol) en diclorometano (26 mL) bajo una atmósfera de argón. A esto se agregaron 2 gotas de dimetilformamida y luego cloruro de oxalilo (0.75 g, 0.50 mL, 5.9 mmol). La reacción se agitó durante 3hr a temperatura ambiente momento en el cual el análisis por LCMS de una alícuota tratada con MeOH mostró que se había producido la conversión completa a cloruro 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoilo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. Una suspensión de clorhidrato de N-metoximetanamina (0.3308 g, 3.392 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano seco/THF (23.325 mL) bajo argón. La suspensión se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató con piridina (0.7317 g, 0.744 mL, 9.250 mmol). A esta suspensión se agregó cloruro de 2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzoilo (0.933 g, 3.083 mmol) disuelto en 10 mL de tetrahidrofurano, por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 0°C luego 2 días a TA. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo (X2) veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto bruto. Esto se purificó mediante Combi flash con una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano + 0-70% acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS (método 1); Rt= 1.04 min, [M+H] 328. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.39 (s, 3 H); 3.62 (s a, 3 H), 7.35 (dd, *J*=10.45, 1.65 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J*=8.07, 1.47 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 4 H).

Paso D: 1-[2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona:

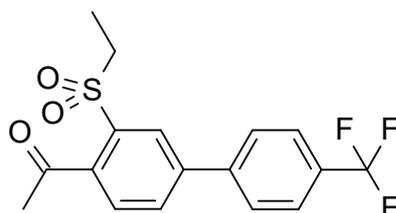
Una solución de bromo(metil)magnesio (1.4 M en THF: tolueno 1: 3 (1.2 mL, 1.680 mmol) en tolueno seco (7.5 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató con 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]benzamida (0.5 g, 1.528 mmol) disuelto en 3 mL de tolueno. La mezcla de reacción ahora roja se agitó 30' a 0°C y luego 1 hora a temperatura ambiente. El análisis por LCMS después de este tiempo mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se aplacó lentamente con NH₄Cl acuoso saturado y HCl 10% (30 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15' a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2). La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante Combi flash con una columna de 12 g y un gradiente de ciclohexano +0-40% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS (método 1); Rt= 1.00 min, [M+H] 283. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.70 (d, *J*=5.14 Hz, 3 H); 7.39 (dd, *J*=11.92, 1.65 Hz, 1 H); 7.48 (dd, *J*=8.07, 1.83 Hz, 1 H); 7.68 - 7.78 (m, 4 H); 8.00 (t, *J*=7.89 Hz, 1 H).

Paso E: 1-[2-etilsulfanil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona:

Se disolvió 1-[2-fluoro-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona (300 mg, 1.063 mmol) en dimetiformamida (9 mL) y se trató con NaSEt (109.3 mg, 1.169 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó 30' a 0°C y la LCMS mostró que se había completado. La mezcla de reacción se aplacó con agua y se agregó terc-Butil metil éter (TBME). La capa acuosa se retroextrajo 2 veces con TBME y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 veces), salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (Pf. 108-109°C) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.42 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 2.67 (s, 3 H); 3.01 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 7.40 (dd, *J*=8.07, 1.83 Hz, 1 H); 7.54 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H); 7.69 - 7.73 (m, 2 H); 7.73 - 7.77 (m, 2 H); 7.90 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H).

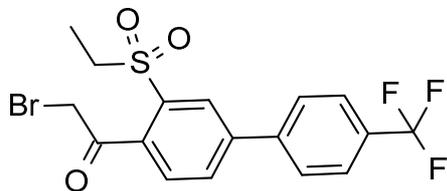
Paso F: 1-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona:

Una solución de 1-[2-etilsulfanil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona (0.3 g, 0.9248 mmol) en diclorometano (9 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató con ácido metacloroperbenzoico (0.4560 g, 1.850 mmol). La reacción se agitó 30' a 0°C y luego se entibió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se aplacó con NaOH 1 M (5 ml) y solución de tiosulfato de sodio (3ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaOH 1M, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 12g y un gradiente de ciclohexano +0-55% acetato de etilo, proporcionando el producto del título como un sólido blanco.

LCMS (método 1); Rt= 1.04 min, [M+H] 357.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.35 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H); 2.70 (s, 3 H); 3.44 (c, $J=7.58$ Hz, 2 H); 7.55 - 7.61 (m, 1 H); 7.71 - 7.80 (m, 4 H); 7.91 (dd, $J=7.70$, 1.83 Hz, 1 H); 8.25 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H).

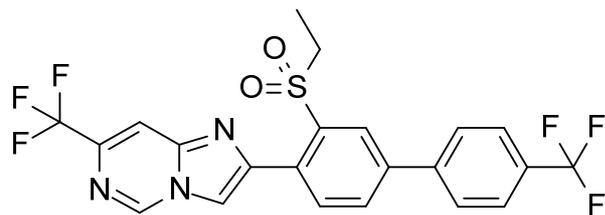
Paso G: 2-bromo-1-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona:



- 5 Se disolvió 1-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona (0.29 g, 0.8137 mmol) en cloroformo (1.45 mL) y acetato de etilo (1.45 mL) en un vial de microondas y se trató con bromuro de cobre(II)(0.2726 g). La mezcla de reacción luego se agitó en el microondas durante 1h a 140°C. Después de este tiempo se agregaron 0.5 eq de CuBr₂ y la mezcla de reacción se agitó en el microondas 1h a 140°C. Después de este tiempo la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano +0-20% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 1.08 min, [M-H] 433/435. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.34 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H); 3.32 (c, $J=7.58$ Hz, 2 H); 4.53 (s, 2 H); 7.65 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H); 7.72 - 7.82 (m, 4 H); 7.94 (dd, $J=8.07$, 1.83 Hz, 1 H); 8.23 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H).

- 15 Paso H: 2-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (compuesto P2, Tabla P):

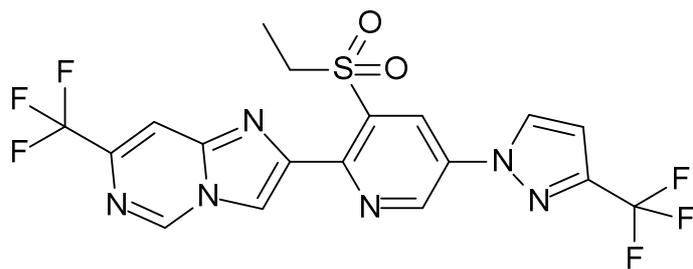


(compuesto P2, Tabla P)

- 20 En un vial de microondas Supelco, se disolvió 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0.1321 g, 0.8098 mmol) y 2-bromo-1-[2-etilsulfonil-4-[4-(trifluorometil)fenil]fenil]etanona (0.235 g, 0.5399 mmol) en acetonitrilo (4.7 mL). La mezcla resultante se agitó 1 hora a 150°C. El análisis por LCMS mostró el producto deseado y material de partida. Este procedimiento se repitió tres veces más de forma tal que el tiempo total de calentamiento fue 4 horas a 150°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto protegido se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 12 g y un gradiente de ciclohexano + 0-50% EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (Pf. 179-180°C).

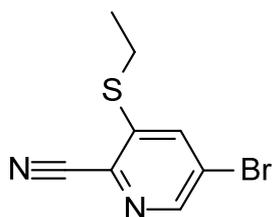
LCMS (método 1); Rt= 1.13 min, [M+H] 500. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.28 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H); 3.41 (m, $J=7.34$ Hz, 2 H); 7.47 - 7.68 (m, 6 H); 8.01 (dd, $J=7.89$, 2.02 Hz, 1 H); 8.10 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H); 8.39 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H); 8.96 (s, 1 H).

- 30 Ejemplo H3: 2-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (compuesto P4, Tabla P):



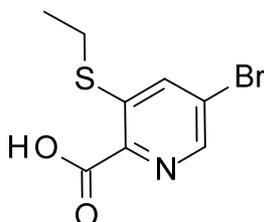
(Compuesto P4, Tabla P)

Paso A: 5-bromo-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo:



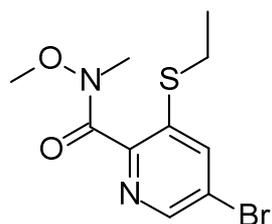
Se disolvió 5-bromo-3-nitro-piridina-2-carbonitrilo (75 g, 0.329 mol, preparado como se describe en *J.Org Chem*, 74, 4547-4553; 2009) en N,N-dimetilformamida (1.3 L) y se enfrió hasta alcanzar -40°C . Esta solución amarilla se trató en porciones con NaSEt (36.3 g, 0.345 mol) y luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Después de 5 12 horas de agitar a temperatura ambiente, la reacción se completó (análisis por LCMS). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se aplacó con agua. La capa orgánica se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación utilizando una máquina Torrent, eluyendo con gradiente de ciclohexano/EA proporcionó el producto del título como cristales naranjas. LCMS (método 1); Rt= 0.95min, [M+H] 243/245. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.42 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H); 3.08 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H); 7.84 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H); 8.50 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H).

Paso B: ácido 5-bromo-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico:

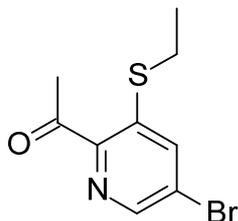


Una solución de 5-bromo-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonitrilo (61 g, 240.87 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (1132 mL) y 50 mL de dioxano se calentó hasta alcanzar 60°C y se agitó durante 12 horas. El análisis por LCMS 15 después de este tiempo mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar $0^{\circ}\text{--}5^{\circ}\text{C}$, se trató con solución acuosa de NaOH al 30% hasta alcanzar pH11 y luego se extrajo con acetato de etilo (2x300ml). La fase de agua se acidificó con HCl conc. hasta alcanzar pH4 y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido beige. LCMS (método 1); Rt= 0.77min, [M+H] 262/264. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H); 3.03 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H); 8.06 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); 8.50 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H); 13.40 (s a, 1 H).

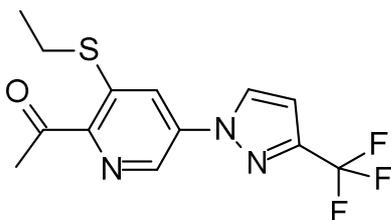
Paso C: 5-bromo-3-etilsulfanil-N-metoxi-N-metil-piridina-2-carboxamida:



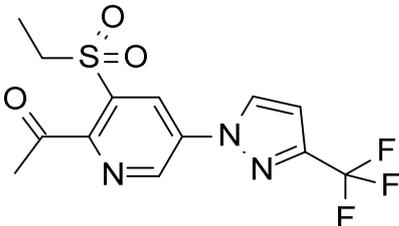
A temperatura ambiente, una solución de ácido 5-bromo-3-etilsulfanil-piridina-2-carboxílico (2 g, 7.63 mmol) en diclorometano (30 mL) se trató con dicloruro de oxalilo (1.259 g, 9.92 mmol) y luego 2-3 gotas de dimetilformamida (formación de gas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se detuvo el desprendimiento de gas y luego el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo, cloruro de 5-bromo-3-etilsulfanil-piridina-2-carbonilo (1.82 g, 6.49 mmol) se disolvió en diclorometano (10 mL) y se agregó a una solución de clorhidrato de N-metoximetanamina (0.633 g, 6.49 mmol) y trietilamina (1.66 g, 2.28 mL, 16.2 mmol) en diclorometano (27.3 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se aplacó con agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se retroextrajo con diclorometano (X2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano + 0-60% acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige. Pf $69\text{--}71^{\circ}\text{C}$. LCMS (método 1); Rt= 0.77min, [M+H] 305/307. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.33 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H); 2.96 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H); 3.39 (s a, 3 H); 3.58 (s a, 3 H); 7.84 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H); 8.47 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H).

Paso D: 1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona:

Una solución de bromo(metil)magnesio (1.4 mol/L en THF: tolueno (1: 3), 7.8 mL, 10.9 mmol) en tolueno (42 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y una solución de 5-bromo-3-etilsulfanil-N-metoxi-N-metil-piridina-2-carboxamida (2.78 g, 9.11 mmol) en 10 mL de tolueno se agregó por goteo a esta temperatura. La reacción luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El análisis por LCMS después de este tiempo mostró que la reacción se había completado. El producto bruto se aplacó lentamente con NH₄Cl sat ac (20 ml) y HCl 10% (10 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaon sucesivamente con solución acuosa de HCl al 10%, agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS (método 1); Rt= 1.01min, [M+H]⁺ 260/262. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.42 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 2.68 (s, 3 H); 2.91 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 7.77 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 8.42 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

Paso E: 1-[3-etilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona:

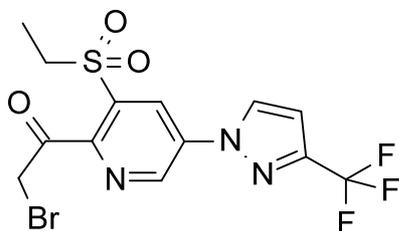
En un vial Supelco, se agregaron yoduro de cobre(I) (0.110 g, 0.561 mmol) N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0.0989 g, 1.12 mmol) y carbonato de potasio (0.313 g, 2.24 mmol) a una solución de 3-(trifluorometil)-1h-pirazol (0.840 g, 6.17 mmol) y 1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona (1.46 g, 5.61 mmol.) en dimetilformamida (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 120°C bajo una atmósfera de argón durante 48h. La elaboración acuosa y la purificación del producto bruto mediante cromatografía Combi flash con una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano 0-30 % etilacetato proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS (método 1); Rt= 1.09 min, [M+H]⁺ 316. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.40 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 4.00 (c, *J*=7.46 Hz, 2 H); 7.97 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.69 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 8.95 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.17 (s, 1 H).

Paso F: 1-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona:

Una solución de 1-[3-etilsulfanil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona (1.36 g, 3.88 mmol) en diclorometano (27mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató en porciones con ácido meta-cloroperoxibenzoico (1.79 g, 7.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30min a 0°C, luego se entibió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se aplacó con NaOH 1 M (10 ml) y solución de tiosulfato de sodio (5ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaOH 1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. Pf: 82-84°C.

LCMS (método 1); Rt= 0.96 min, [M+H] 348. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.40 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 3.68 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H) 6.87 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 8.15 (dd, *J*=2.75, 0.92 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 9.27 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H).

Paso G: 2-bromo-1-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona:



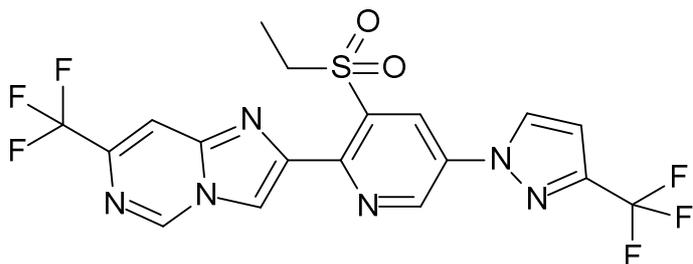
5

Una solución de 1-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona (1.03 g, 2.97 mmol) en cloroformo (5 mL) y acetato de etilo (5 mL) se colocó en un vial de microondas y se agregó bromuro de cobre(II) (0.994 g, 4.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó en el microondas durante 50min a 140°C. La mezcla de reacción luego se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

10

LCMS (método 1); Rt= 1.01 min, [M+H] 426/428. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.42 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 3.71 (c, *J*=7.70 Hz, 2 H); 4.78 (s, 2 H); 6.89 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H); 8.14 - 8.22 (m, 1 H); 8.74 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H).

Paso H: 2-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (compuesto P4, Tabla P):



15

(Compuesto P4, tabla P)

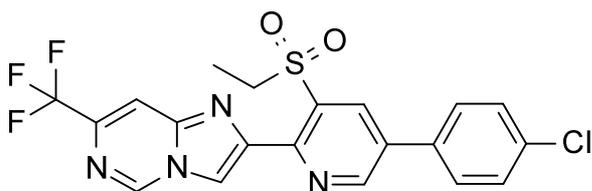
Una solución de 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0.21 g, 1.290 mmol) y 2-bromo-1-[3-etilsulfonil-5-[3-(trifluorometil)pirazol-1-il]-2-piridil]etanona (0.5 g, 1.173 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agitó durante 1.5h a 150°C en el microondas. La mezcla de reacción luego se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano +0-60% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Pf: 229-230°C.

20

LCMS (método 1); LCMS (método 1); Rt= 1.01 min, [M+H] 491. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.47 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 4.11 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 6.91 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H); 8.02 (s, 1 H); 8.20 (dd, *J*=2.57, 0.73 Hz, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.85 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.22 (s, 1 H); 9.40 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H).

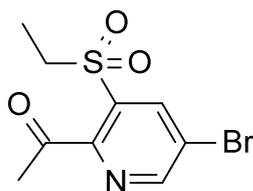
25

Ejemplo H4: 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (compuesto P5, Tabla P):



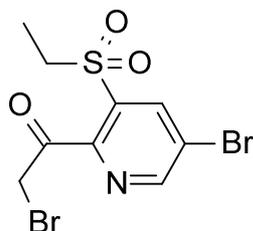
(Compuesto P5, Tabla P)

Paso A: 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona:



Una solución de 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (2.31 g, 8.88 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo H3, paso D) en diclorometano (46 mL) se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató en porciones con ácido metacloperoxibenzoico (4.09 g, 17.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C y luego se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3hr más. El análisis por LCMS después de este tiempo mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se aplacó con NaOH 1 M (10 mL) y solución de tiosulfato de sodio (5 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaOH 1M, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano +0-60% etilacetato para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.42 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 2.68 (s, 3 H); 2.91 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 7.77 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 8.42 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

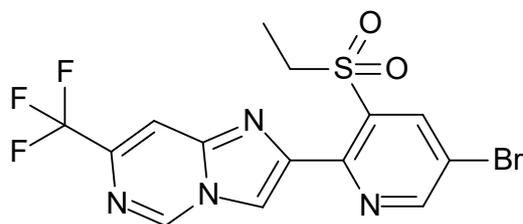
Paso B: 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona:



Una solución de 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (1.7 g, 5.8 mmol) en cloroformo (8.5 mL) y acetonitrilo (8.5 mL) en un vial de microondas se trató con bromuro de cobre(II) (2.6 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó en el microondas durante 55 min a 140°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 24 g y un gradiente de ciclohexano +0-30% acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. LCMS (método 1); Rt= 1.01min, [M+H] 370/372/374.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 370/372/374 1.38 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 3.63 (c, *J*=7.70 Hz, 2 H); 4.72 (s, 2 H); 8.58 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H); 8.90 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H).

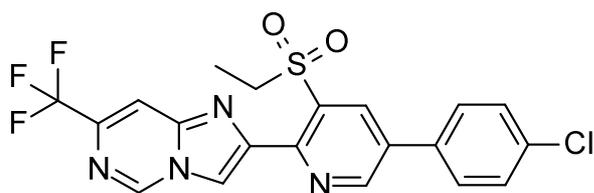
Paso C: 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina:



Una solución de 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0.14544 g, 0.89175 mmol) y 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (0.3 g, 0.81mmol) en acetonitrilo (9mL) se calentaron durante 1h a 150°C en el microondas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con sol sat de NaHCO₃. La capa orgánica luego se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía Combi flash con una columna de 12 g y un gradiente de diclorometano + 0-10% etilacetato proporcionó el producto del título como polvo blanco.

LCMS (método 1); Rt= 0.91min, [M+H] 435/437. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1.40 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H); 4.00 (c, *J*=7.46 Hz, 2 H); 7.97 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.69 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 8.95 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.17 (s, 1 H).

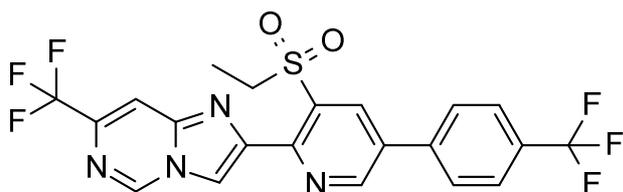
Paso D: 2-[5-(4-clorofenil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c] pirimidina:



(Compuesto P5, Tabla P)

- Una mezcla de 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (47mg, 0.08640 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (0.01621 g, 0.1037 mmol), carbonato de sodio (0.2160 mmol) y 1,1-dimetoxietano (2 mL) se mezcló en un vial y se burbujeó argón durante 5min a través de la mezcla. A esta mezcla se agregó paladio(0) tetraquis(trifenilfosfina) (0.01997 g, 0.01728 mmol) y una mezcla marrón claro se agitó una noche a 95°C. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 4 g y un gradiente de ciclohexano +0-60% etilacetato, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Pf: 185-187°C.
- 10 LCMS (método 1); Rt= 0.91min, [M+H] 467/469. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.40 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 3.97 (c, *J*=7.58 Hz, 2 H); 7.52 - 7.57 (m, 2 H); 7.63 - 7.68 (m, 2 H); 7.99 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.71 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.10 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.19 (s, 1 H).

Ejemplo H5: 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (compuesto P6, Tabla P):

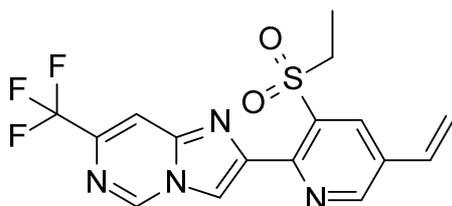


- 15 (compuesto P6, Tabla P)

- Una solución de 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (0.047 g, 0.1080 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (0.0246g, 0.1296 mmol) y carbonato de sodio (0.1350 mL, 0.2700 mmol) en 1,1-dimetoxietano (2 mL) se colocó en un vial y se burbujeó argón durante 5min a través la mezcla. A esta solución desgasificada se agregó tetraquis paladio (0.02496 g, 0.02160 mmol) y la mezcla marrón claro se agitó 1 h a 90°C. Después de 3 hr, se agregaron porciones adicionales de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (0.0246 g, 0.1296 mmol) y tetraquis paladio (0.02496 g, 0.02160 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a 95°C. La mezcla de reacción se diluyó con 10ml de agua y se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego salmuera. El secado sobre Na₂SO₄ y la concentración al vacío proporcionaron el producto bruto que se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 4 g y un gradiente de ciclohexano +0-60% etilacetato. La purificación adicional mediante HPLC prep en fase inversa proporcionó el producto del título como un sólido beige. Pf 230-232°C.
- 20
- 25

LCMS (método 1); Rt= 1.08min, [M+H] 501. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.42 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H); 4.01 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H); 7.84 (s, 4 H); 7.86 (s, 1 H); 8.00 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.76 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.14 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H); 9.20 (s, 1 H).

- 30 **Ejemplo H6:** 2-(3-etilsulfonil-5-vinil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina:



(compuesto P7, Tabla P)

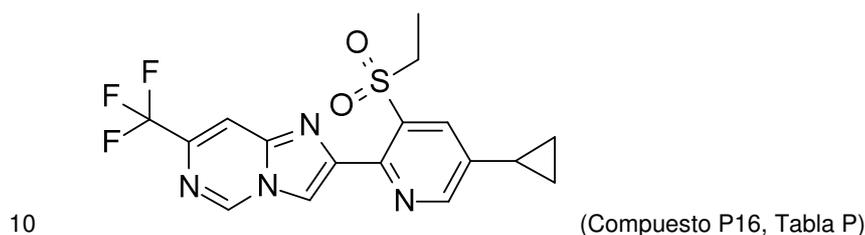
- En un vial de microondas se colocó dibutoxi(vinil)borano (0.070 g, 0.3676 mmol) y se agregaron carbonato de sodio (0.2757 mL de solución acuosa 2M, 0.5515 mmol), 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (0.08 g, 0.184 mmol) en acetonitrilo (4 mL). El vial se enjuagó con argón y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II), precatalizador de cloruro de aminobifenil paladio X-Fos, se agregó XFos-Pd-G2 (0.01476 g, 0.0184 mmol), el vial se tapó y se agitó en el microondas a 120°C durante 10min. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con diclorometano (2x). La capa orgánica
- 35

combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en diclorometano y se adsorbió en absorbentes a granel de teflón y luego se purificó sobre un cartucho de gel de sílice (Rf200) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Pf 174-176°C.

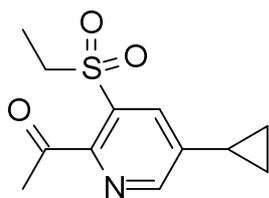
5 LCMS (método 1); 0.88 min (M+H) 383.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.37 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H); 3.93 (c, $J=7.46$ Hz, 2 H); 5.63 (d, $J=11.00$ Hz, 1 H); 6.07 (d, $J=17.61$ Hz, 1 H); 6.47 - 6.75 (m, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.54 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); 8.88 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H); 9.16 (s, 1 H).

Ejemplo H7: 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P16, Tabla P)



Paso A: 1-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona

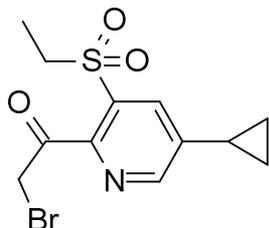


Una muestra de 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (2 g, 6.85 mmol, preparada como se describe en el paso A, ejemplo H4) se disolvió en 1,4-dioxano (50 mL). Luego se agregaron ácido ciclopropilborónico (1.21g, 13.7 mmol) y carbonato de potasio (2.83 g, 20.53 mmol) y la mezcla se purgó 5 veces con vacío/ argón. A esta mezcla luego se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.951 g, 0.82150 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90°C y se agitó durante 12hr. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con agua y luego se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combiflash con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano + 0-25 % acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1.21 g) como un aceite incoloro.

LCMS (método 1); TA = 1.10 min, [M+H] 254

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.88 - 0.94 (m, 2 H) 1.20 - 1.27 (m, 2 H) 1.36 (t, $J=7.52$ Hz, 3 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 3.62 (c, $J=7.34$ Hz, 2 H) 7.95 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H)

25 Paso B: 2-bromo-1-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona

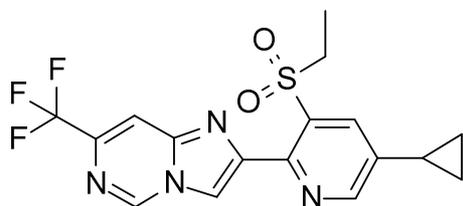


Una muestra de 1-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (0.9 g, 3.553 mmol) se disolvió en cloroformo (15mL) y acetonitrilo (15mL) y se trató con bromuro de cobre(II) (1.59 g, 7.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 55 min en un sistema de microondas. La LCMS después de este tiempo mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en 100 mL de diclorometano +5 mL de metanol. El precipitado se filtró sobre hylfo y el filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 40 g y un gradiente diclorometano +0-10% etilacetato para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS (método 1); Rt= 0.93 min, [M+H] 333

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.92 - 0.98 (m, 2 H) 1.24 - 1.31 (m, 2 H) 1.38 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 3.65 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 8.01 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 8.61 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H)

Paso C: 2-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (Compuesto P 16, Tabla P)



5

(Compuesto P16, Tabla P)

Una muestra de 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (73.7 mg, 0.45 mmol, número CAS: [672-41-3]) y 2-bromo-1-(5-ciclopropil-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (150 mg, 0.45 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1h a 150°C en un sistema de microondas. La LCMS mostró la formación del producto después de este tiempo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se retroextrajo (2 veces) con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄OH 1N, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 12 g y un gradiente diclorometano +0-20% acetato de etilo. El producto obtenido de esta forma se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco

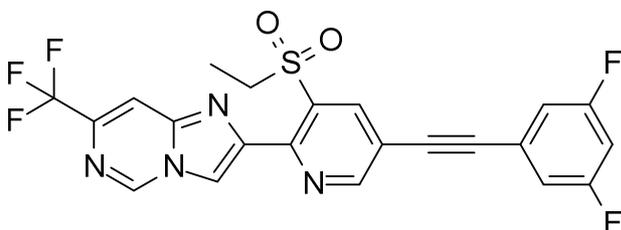
10

15 LCMS (método 1); Rt= 0.98 min, [M+H] 397

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.18 - 1.24 (m, 2 H) 1.34 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 3.84 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.68 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H)

Ejemplo H8: 2-[5-[2-(3,5-difluorofenil)etnil]-3-etilsulfonil-2-piridil]-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina: (Compuesto P29, Tabla P)

20



(Compuesto P29, Tabla P)

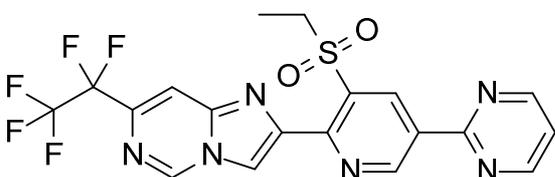
Se mezclaron 2-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (100 mg, 0.26 mmol), 1-etnil-3,5-difluoro-benceno (0.126 ml, 1.02 mmol), yoduro de cobre (5 mg, 0.026 mmol), trietilamina (1 mL), dimetilformamida (2 mL), trifenilfosfina (13 mg, 0.051 mmol) y dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (36 mg, 0.051 mmol). El vial se gasificó con argón y se colocó en el microondas durante 80 min a 120°C. El análisis por LCMS mostró la formación de producto deseado. Se agregó TBME. La mezcla se extrajo tres veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

25

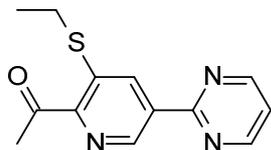
LCMS (método 1); Rt= 1.24 min, [M+H] 493.

Ejemplo H9: Síntesis de 2-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)-7-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[1,2-*c*]pirimidina (Compuesto P19, Tabla P):

30

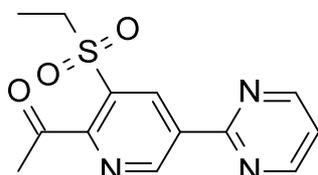


(Compuesto P19, Tabla P)

Paso A: Síntesis del compuesto 5 (chenjx20150723-2)

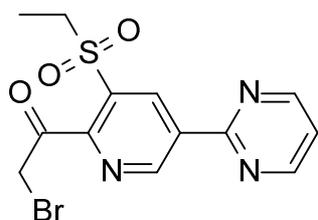
- 5 Una muestra de tributil(pirimidin-2-il)estanano (1.1 g, 3 mmol) se agregó a una mezcla del compuesto 1-(5-bromo-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona (520 mg, 3 mmol, preparado como se describe en el paso D, Ejemplo H3), CuI (76 mg, 0.4 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (140 mg, 0.2 mmol) 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

¹H-RMN (400Mz, CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (t, 3 H), 2.74(s, 3 H), 3.06(c, 2 H), 7.28 (t, 3 H), 8.72 (s, 1 H), 8.85 (d, 2 H), 9.37(s, 1 H). ESI-MS(+): 282(M+23).

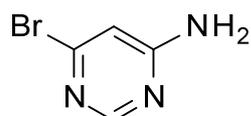
10 Paso B: Síntesis de 1-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona

- 15 Se agitó 1-(3-etilsulfanil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona (1.16 mmol, 301 mg) y m-CPBA (998 mg, 5.8 mmol) en 20 mL de DCM a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona.

¹H-RMN (400Mz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38(t, 3 H), 2.74(s, 3 H), 3.58(c, 2 H), 7.33 (t, 3 H), 8.87 (s, 1 H), 8.33 (d, 2 H), 9.78(s, 1H). ESI-MS(+): 314(M+23).

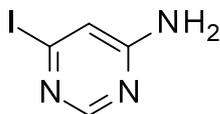
Paso C: Síntesis de 2-bromo-1-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona

- 20 Se agitaron 1-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona (1 mmol, 291 mg) y CuBr₂ (12 mmol, 447 mg) en 2 mL de acetato de etilo y 2 mL de CHCl₃ en microondas a 140°C durante 1.5 h. Luego la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó para el siguiente paso.

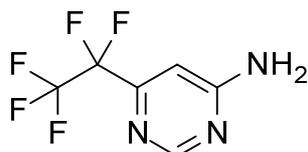
Paso D: Síntesis de 6-bromopirimidin-4-amina:

- 25 A una solución de 4,6-dibromopirimidina (12 g, 50.6 mmol, CAS: 36847-10-6) en 300 mL de CH₃CN se agregó NH₃.H₂O (240 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó con PE/EA para proporcionar 6-bromopirimidin-4-amina.

- 30 ¹H RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.58 (s, 1 H), 7.17(s, 2 H), 8.10(s, 1 H).

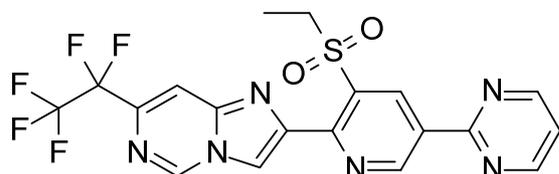
Paso E: Síntesis de 6-yodopirimidin-4-amina:

5 A una solución de 6-bromopirimidin-4-amina (4.17 g, 24 mmol) en 100 mL de HI se agregó NaI (14.4 g, 96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego, la mezcla se ajustó hasta alcanzar pH=10 con solución de NaOH y el sólido se separó y se filtró para proporcionar 6-yodopirimidin-4-amina. ^1H RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.85 (s, 1 H), 6.99(s, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Paso F: Síntesis de 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)pirimidin-4-amina:

10 A una solución de 6-yodopirimidin-4-amina (442 mg, 2 mmol) en 5 mL de DMF se agregó (Fen)CuCF₂CF₃ (1.14 g, 3 mmol, adquirido de Aspira Scientific). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Luego, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)pirimidin-4-amina.

15 ^1H RMN (400Mz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.80 (s, 1 H), 7.50(s, 2 H), 8.47 (s, 1 H). ^{19}F -RMN (300Mz, DMSO- d_6) δ : -79.41 (s, 3 F), -116.10 (s, 2 F); ESI-MS(+): 214(M+1), ESI-MS(-): 212(M-1).

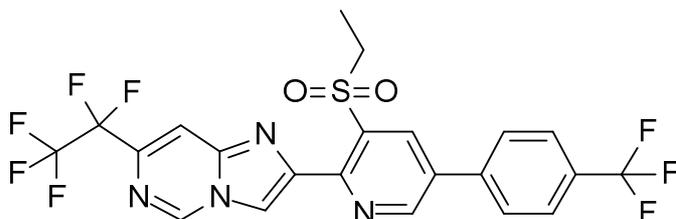
Paso G: Síntesis de 2-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)-7-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P19, Tabla P):

(Compuesto P19, Tabla P)

20 Se agitaron 2-bromo-1-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)etanona (0.27 mmol, 100 mg) y 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)pirimidin-4-amina (0.47 mmol, 100 mg) en 4 mL de CH₃CN en microondas a 140°C durante 2 h. Luego la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3-etilsulfonil-5-pirimidin-2-il-2-piridil)-7-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[1,2-c]pirimidina.

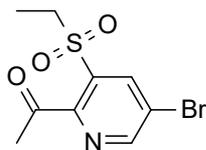
^1H RMN (400Mz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (t, 3 H), 4.02 (c, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.44(s, 1 H), 8.89 (d, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H); ^{19}F -RMN (300Mz, CDCl₃) δ : -81.21 (s, 3 F), -116.03 (s, 2 F); ESI-MS(+): 485(M+1).

25 **Ejemplo H10:** Síntesis de 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]-7-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P 20, Tabla P):



(Compuesto P20, Tabla P)

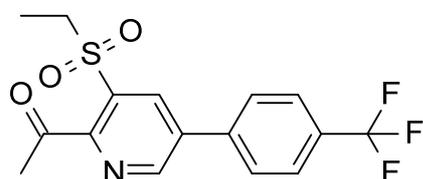
Paso A: Síntesis de 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona



5 Una muestra de 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (4 mmol, 1.04 g, preparada como se describe en el Paso D, Ejemplo H3) y ácido meta-cloroperoxibenzoico (2.06 g, 12 mmol) en 20 mL de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂SO₃ 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 producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil) etanona.

¹H RMN (400Mz, CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (t, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 3.58 (c, 2 H), 8.47(s, 1 H), 8.83 (s, 1 H).

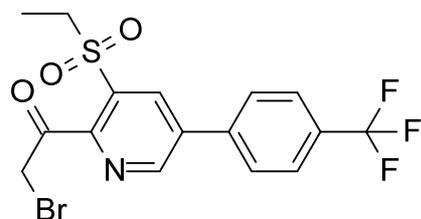
Paso B: Síntesis de 1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]etanona:



10 Se agregó 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (507 mg, 2.67 mmol) a una mezcla de ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (520 mg, 1.78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0.178 mmol), K₂CO₃ (738 mg, 5.34 mmol) en 20 mL de 1,4-dioxano en N₂. La mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

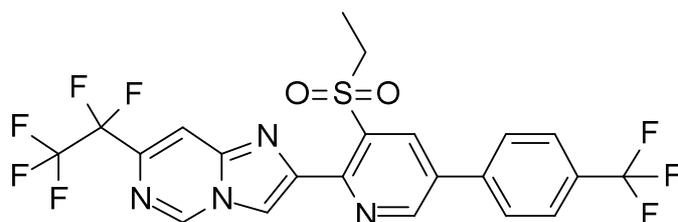
15 ¹H-RMN (400Mz, CDCl₃) δ (ppm): 1.37 (t, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.62 (c, 2 H), 7.78 (t, 4 H), 8.53 (s, 1 H), 9.00(s, 1 H). ¹⁹F-RMN (300Mz, CDCl₃) δ: -61.04 (s, 3 F); ESI-MS(+): 380 (M+23).

Paso C: Síntesis de 2-bromo-1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil] etanona:



20 Una muestra de 1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]etanona (1 mmol, 357 mg) y CuBr₂ (12 mmol, 447 mg) en 2 mL de acetato de etilo y 2 mL de CHCl₃ se agitó en un tubo sellado a 140°C durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó como tal para el siguiente paso.

Paso D: Síntesis de 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]-7-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P20, Tabla P):



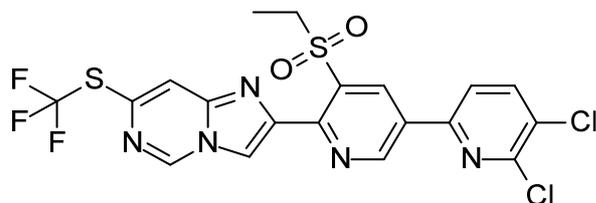
25 (Compuesto P20, Tabla P)

Una muestra de 2-bromo-1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2-piridil]etanona (0.27 mmol, 118 mg) y 6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)pirimidin-4-amina (0.5 mmol, 107 mg, preparada como se describe en el paso F, Ejemplo H9) en 4 mL

de CH₃CN se agitó en microondas a 140°C durante 2 h. Luego la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

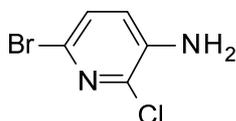
¹H RMN (400Mz, CDCl₃) δ 1.41 (t, 3 H), 4.02 (c, 2 H), 7.81 (s, 4 H), 8.01 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.74(s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H); ¹⁹F-RMN (300Mz, CDCl₃) δ: -61.13 (s, 3 F), -81.18 (s, 3F), -116.04 (s, 2 F); ESI-MS(+): 551 (M+1).

- 5 **Ejemplo H11:** Síntesis de 2-[5-(5,6-dicloro-2-piridil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P26, Tabla P):



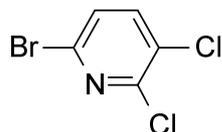
(Compuesto P26, Tabla P)

Paso A: Síntesis de 6-bromo-2-cloro-piridin-3-amina:



- 10 Una muestra de 2-cloropiridin-3-amina (10 mmol, 1.28 g CAS: [169833-70-9]) y N-bromosuccinamida (20 mmol, 3.56 g) en 40 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se vertió 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 producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.
- 15 ¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 5.71(s, 2 H), 7.10 (d, 1H), 7.31(d, 1H).

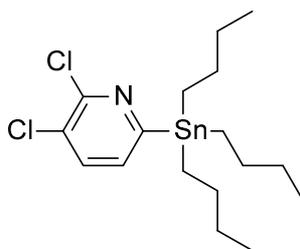
Paso B: Síntesis de 6-bromo-2,3-dicloro-piridina:



- 20 Se agregó nitrito de isoarmilo (2.64 g, 22.56 mmol) a una mezcla de 6-bromo-2,3-dicloro-piridina (1.55 g, 7.52 mmol) y CuCl₂ (2.03 g, 15.04 mmol) en 30 mL de CH₃CN y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

¹H-RMN (400Mz, DMSO-*d*₆) δ: 7.71 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

Paso C: Síntesis de tributil-(5,6-dicloro-2-piridil)estano:

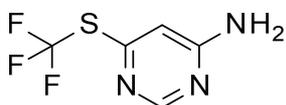


- 25 A una solución de 6-bromo-2,3-dicloro-piridina (1.125 g, 5 mmol) en 40 mL de tolueno seco a -60°C se agregó *n*-butillitio (2.4 mL de una solución 2.5 M en hexano, 6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se agregó lentamente Bu₃SnCl (1.8 g, 5.5 mmol) durante un período de 10 min y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 h. El baño de enfriamiento se eliminó y la solución se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y 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 producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.87 (t, 9H), 1.15(m, 6H), 1.32 (m, 6H), 1.55 (m, 6 H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).

Paso D: Síntesis de 6-(trifluorometilsulfanil)pirimidin-4-amina:

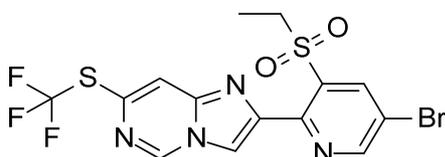


5

A una solución de 6-bromopirimidin-4-amina (1.75 g, 10 mmol) en 45 mL de CH_3CN seco se agregó (bpy) $CuSCF_3$ (4.8 g, 15 mmol, adquirido de Aspira Scientific). La mezcla se sometió a reflujo a $100^\circ C$ durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, 6-(trifluorometilsulfanil)pirimidin-4-amina.

10 1H -RMN (400Mz, $DMSO-d_6$) δ : 6.60 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 8.29 (s, 1H). ^{19}F -RMN (300Mz, $DMSO-d_6$) δ : -42.45 (s, 3F).

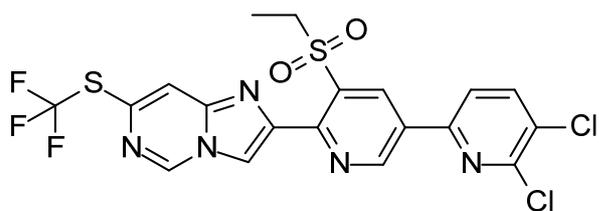
Paso E: Síntesis de 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina:



15 Se agitaron 2-bromo-1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (370 mg, 1 mmol) y 6-(trifluorometilsulfanil)pirimidin-4-amina (234 mg, 1.2 mmol) en 5 mL de CH_3CN en microondas a $135^\circ C$ durante 2 horas. Luego la mezcla se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mz, $CDCl_3$) δ 1.35 (t, 3H), 3.91 (c, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.06(s, 1H); ^{19}F -RMN (300Mz, $CDCl_3$) δ : -38.47 (s, 3F); ESI-MS(+): 491(M+Na).

20 Paso F: Síntesis del compuesto 2-[5-(5,6-dicloro-2-piridil)-3-etilsulfonil-2-piridil]-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P26, Tabla P):

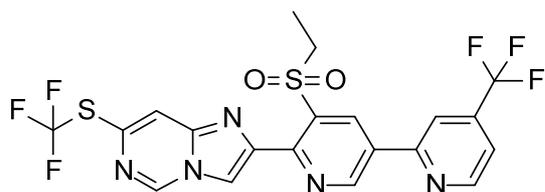


(Compuesto P26, Tabla P)

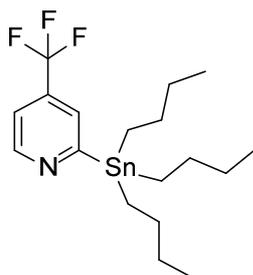
25 Una muestra de tributil-(5,6-dicloro-2-piridil)estano (262 mg, 0.6 mmol) se agregó a una mezcla de 2-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo [1,2-c]pirimidina (140 mg, 0.3 mmol), CuI (57 mg, 0.3mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (42 mg, 0.06 mmol) en 30 mL de 1,4-dioxano y la mezcla se sometió a reflujo a $120^\circ C$ durante 8 horas. Después de concentrar al vacío, la purificación mediante cromatografía en columna en sílice proporciona el compuesto del título.

1H RMN (400Mz, $DMSO-d_6$) δ : 1.30 (t, 3H), 4.19 (c, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.69(s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.60(d, 2H); ^{19}F -RMN (300Mz, $DMSO-d_6$) δ : -37.41 (s, 3F); ESI-MS(-): 570(M+Cl); LC-MS: 534 (M+1).

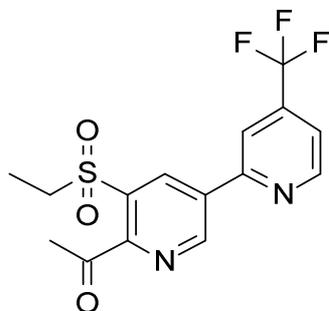
30 Ejemplo H12: Síntesis de 2-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P27, Tabla P):



(Compuesto P27, Tabla P)

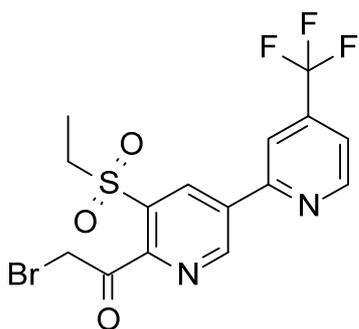
Paso A: Síntesis de tributil-[4-(trifluorometil)-2-piridil]estano:

- 5 Una mezcla de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (1.827 g, 8 mmol) en tolueno (20 ml) se enfrió hasta alcanzar -70°C y se agregó n-butilitio (0.9 ml, 9.6 mmol) por goteo bajo protección con nitrógeno. Después de 30 minutos, se agregó cloruro de tri-n-butilestaño (2.58 ml, 8.8 mmol) a la mezcla lentamente. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se lavó y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=20: 1) para proporcionar tributil-[4-(trifluorometil)-2-piridil]estano.
- 10 ^1H RMN (400 Mz, CDCl_3) δ 8.90 (d, 1 H, $J=12\text{Hz}$), 7.56 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 1.54 (m, 6 H), 1.30 (m, 6 H), 1.14 (m, 6 H), 0.86(m, 9 H).

Síntesis de 1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]etanona:

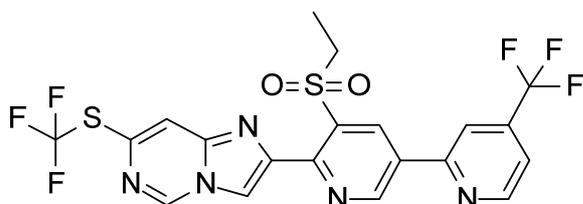
- 15 Una mezcla de tributil-[4-(trifluorometil)-2-piridil]estano (1.5 g, 3.4 mmol), 1-(5-bromo-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (1 g, 3.4 mmol), yoduro cuproso (131 mg, 0.68 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (241 mg, 0.34 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche bajo protección con nitrógeno. Después de que la mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4: 1) para proporcionar 1-[3-etilsulfonil-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]etanona.
- 20 ^1H RMN (300Mz, CDCl_3) δ (ppm): 9.47 (s, 1 H), 8.98 (s, 2 H), 8.045 (s, 1 H), 7.926 (s, 1 H), 3.636 (m, 2 H), 2.772 (s, 3 H), 1.394 (m, 3 H). ^{19}F (300Mz, CDCl_3) δ (ppm): -63.04 (s, 3H); ESI-MS(Na^+): 381.

Paso B: Síntesis de 1-bromo-3-[(Z)-2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]prop-2-enilidenoamino]propan-2-ona:



5 Una mezcla de 1-[3-etilsulfonyl-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]etanona (358 mg, 1 mol) y CuBr_2 (446 mg, 2 mmol) en acetonitrilo y triclorometano se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 8 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4: 1) para proporcionar 1-bromo-3-[(Z)-2-[4-(trifluorometil)-2-piridil]prop-2-enilidenoamino]propan-2-ona bruta que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso C: Síntesis del compuesto 2-[3-etilsulfonyl-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina (Compuesto P27, Tabla P):

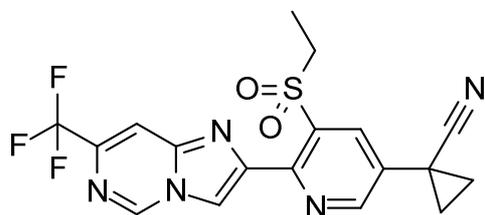


10 (Compuesto P27, Tabla P)

15 Una mezcla del compuesto 5 (184 mg, 0.42 mol) y 6-(trifluorometilsulfanil)pirimidin-4-amina (82.1 mg, 0.42 mmol) en acetonitrilo se calentó a 140°C en un reactor de microondas durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=1:3) para proporcionar 2-[3-etilsulfonyl-5-[4-(trifluorometil)-2-piridil]-2-piridil]-7-(trifluorometilsulfanil)imidazo[1,2-c]pirimidina.

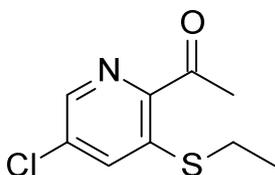
^1H RMN (400Mz, CDCl_3) δ (ppm): 9.578 (a, 1 H), 9.1 (a, 2 H), 8.973 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.398 (a, 1 H), 8.062 (s, 1 H), 7.92 (a, 1 H), 7.589 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.975(m, 2 H), 1.628 (a, 3 H). ^{19}F (400Mz, CDCl_3) δ (ppm): -39.4 (s, 3 H), -63.7(s, 3 H). ESI-MS(H^+): 534.

20 **Ejemplo H13:** 1-[5-etilsulfonyl-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto P 8, Tabla P):



(Compuesto P8, Tabla P)

Paso A: Síntesis de 1-(5-cloro-3-etilsulfanil-2-piridil)etanona:

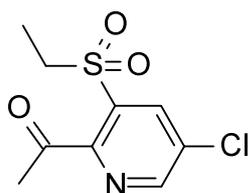


- 5 Se mezclaron 1-(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)etanona (50 g, 288.07 mmol) y carbonato de potasio (79.628 g, 576.14 mmol) en N,N-dimetilformamida (576.14 mL) y se enfriaron hasta -10°C . Se agregó etanotiol (22 mL, 288.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con etilacetato. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona.

LCMS (Método 1): 216 (M+H)⁺; tiempo de retención: 1.01 min.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.41 (t, J=7.52 Hz, 4 H) 2.68 (s, 3 H) 2.90 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

- 10 Paso B: Síntesis de 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona:

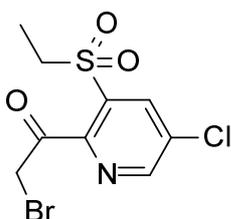


- 15 En un matraz de tres cuellos bajo argón se disolvió 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (24 g, 111.27 mmol) en diclorometano (480 mL) y se enfrió hasta 0°C . Luego se agregó 3-ácido cloroperóxibenzoico (57.602 g, 233.66 mmol) y la reacción se agitó 30' a 0°C , luego se entibió a temperatura ambiente y se agitó una noche. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se aplacó con NaOH 1 M y solución de tiosulfato de sodio. La capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1M (5 veces), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona.

LCMS (Método 1): 248 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.84 min.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.36 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 3.60 (c, J=7.70 Hz, 2 H) 3.56 - 3.65 (m, 2 H) 8.36 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

Paso C: Síntesis de 2-bromo-1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona:

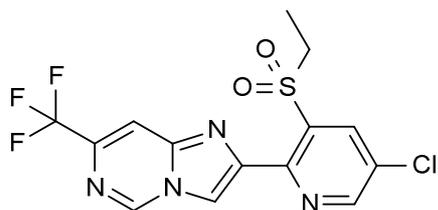


- 25 En un vial de microondas se mezclaron 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (6 g, 24.223 mmol), dibromocobre (10.820 g, 48.446 mmol), acetonitrilo (21 mL) y cloroformo (21 mL) y la mezcla de reacción se agitó 55' a 140°C en sistema de microondas. La LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El resto se disolvió en diclorometano (200 mL) y metanol (5 mL) y se filtró. El líquido base se lavó con NaHCO_3 y NH_4OH 1 N. La capa acuosa se extrajo con etilacetato (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 2-bromo-1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona.

- 30 LCMS (Método 1): 327 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.89 min.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 (t, J=7.52 Hz, 3 H) 3.66 (c, J=7.58 Hz, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 8.45 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.81 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

Paso D: Síntesis de 2-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina:

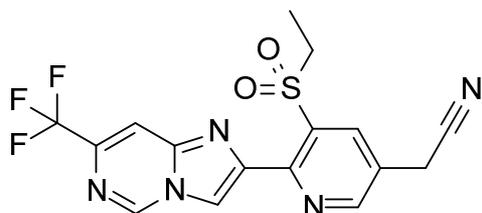


5 En un vial de microondas se disolvió 2-bromo-1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (1.05 g, 3.21 mmol) y 4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-6-amina (0.541 g, 3.21 mmol) en acetonitrilo (10.5 mL). Los viales se agitaron 1 hora a 150°C en un sistema de microondas. El análisis por LCMS mostró la masa del producto. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con sol sat de NaHCO₃ y NH₄OH 1N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (Método 1): 391 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.95 min.

10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.39 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 3.99 (c, J=7.34 Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H)

Paso D: Síntesis de 2-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]acetonitrilo (Compuesto P30, Tabla P):

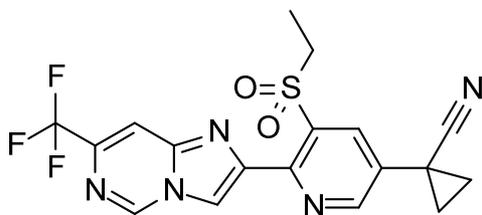


(Compuesto P30, Tabla P)

15 En un vial de microondas, bajo argón, se diluyó 2-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidina (0.3 g, 0.7677 mmol) en dimetilformamida (1.5 mL). Se agregaron TMSAN (0.321 mL, 2.303 mmol), difluorozinc (0.04761 g, 0.4606 mmol), XANTPHOS (0.0181 g, 0.03071 mmol) y PD2(DBA)3 (0.01406 g, 0.01535 mmol) y el vial se tapó y se calentó a 140°C durante 45 min en el sistema de microondas. El análisis por LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con etilacetato y se filtró sobre hyflo. El líquido base se extrajo con una mezcla de agua y cloruro de amonio, luego con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel sílice para proporcionar 2-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]acetonitrilo.

LCMS (Método 1): 396 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.82 min.

25 1-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto P8, Tabla P):

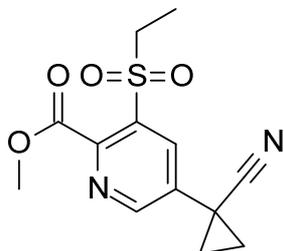


(Compuesto P8, Tabla P)

30 Una muestra de 2-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]acetonitrilo (0.075 g, 0.1897 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.25 mL). Se agregaron ácido dicesiocarbónico (0.1234 g, 0.3794 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.0334 mL, 0.3794 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó en etilacetato y agua. La capa acuosa se extrajo 3 veces con etilacetato. La capa orgánica combinada se lavó una vez con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar 1-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]ciclopropanocarbonitrilo.

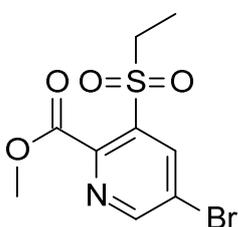
LCMS (Método 1): 422 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.89 min

Ejemplo I2: Preparación de metil 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato: (Compuesto I8, Tabla I):



(Compuesto I8, Tabla I)

Paso 1: Preparación de metil 5-bromo-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato:



5

Se suspendió metil 5-bromo-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato (24.4 g, 88.4 mmol, paso B1 del ejemplo P1)) en diclorometano (250 mL), se enfrió hasta alcanzar 0°C y se trató en porciones con *m*CPBA (37.6 g, 185.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano, la fase acuosa se retroextrajo con diclorometano (dos veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₄ y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración parcial del disolvente condujo a un sólido (el compuesto deseado del título) que se filtró. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en sílice para proporcionar más compuesto del título puro como un sólido blanco.

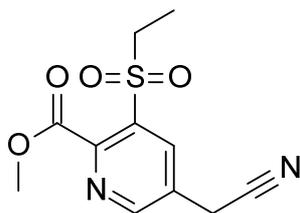
10

LCMS (método 1): 308/310 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.76 min.

(δ^6 -DMSO, 400 MHz): 9.08 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (c, *J*=7.8Hz, 2H), 1.18 (t, *J*=7.8Hz, 3H).

15

Paso 2: Preparación de metil 5-(1-cianometil)-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato:



Una solución de metil-5-bromo-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato, (2.00 g, 6.49 mmol) en DMF (13.0 mL) se trató con TMS-acetonitrilo (2.25 g, 2.71 mL, 19.5 mmol), difluorozinc (0.403 g, 3.89 mmol), XANTPHOS (0.153 g, 0.260 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.119 g, 0.130 mmol) bajo argón. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 100°C. La LCMS después de este tiempo no mostró más evolución de la reacción. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró sobre hyflo. El filtrado se lavó con agua/NH₄Cl, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía Combi flash con una columna de 40 g y un gradiente de ciclohexano + 0-50 % acetato de etilo. Esto proporcionó el compuesto del título como aceite amarillo.

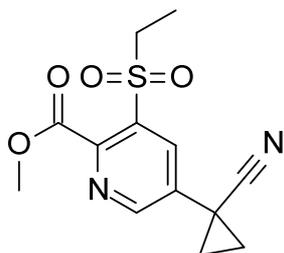
20

LCMS (método 1): 269 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.58 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.38 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 3.58 (c, *J*=7.5 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 8.37 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

25

Paso 3: Preparación de metil 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonil-piridina-2-carboxilato (Compuesto I-8, Tabla I):



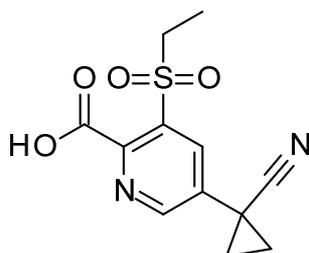
(Compuesto I-8, Tabla I)

5 Se disolvió metil 5-(cianometil)-3-etilsulfonyl-piridina-2-carboxilato (0.63 g, 2.3 mmol) en acetonitrilo (19 mL) y carbonato de cesio (2.3 g, 7.0 mmol) se agregó a la solución incolora (solución oscurecida), con posterior adición de 1,2-dibromoetano (0.90 g, 0.41 mL, 4.7 mmol). La solución marrón se agitó a una temperatura de baño de 80°C. La LC/MS detectó la masa deseada a 0.73 después de 1.5h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en diclorometano y se adsorbió en absorbentes a granel de teflón. La purificación sobre un cartucho de gel de sílice (Rf200) eluyendo con ciclohexano/EtOAc proporcionó el compuesto del título como una resina beige.

10 LCMS (método 1): 295 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.72 min.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1.36 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.57 - 1.62 (m, 2 H), 1.95 - 2.00 (m, 2 H), 2.05 (s, 2 H), 4.04 (s, 4 H), 8.13 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

Ejemplo I-3: Preparación de ácido 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-piridina-2-carboxílico:



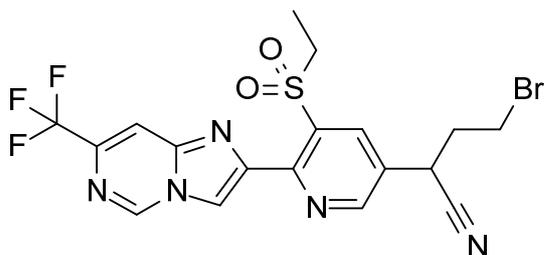
15 Una solución de metil 5-(1-cianociclopropil)-3-etilsulfonyl-piridina-2-carboxilato (0.27 g, 0.92 mmol) se disolvió en THF (4mL) y agua (1.5 mL) (solución roja) y luego se trató con LiOH•H₂O (0.058 g, 1.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el cual el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado (solamente producto deseado a Tr=0.32, método 1). El THF se evaporó al vacío y el residuo se acidificó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título puro como un sólido beige.

20

LCMS (método 1): 281 (M+H)⁺; tiempo de retención: 0.30 min.

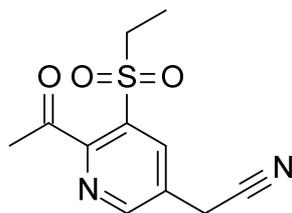
¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm: 1.31 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 2 H), 1.92 - 1.98 (m, 2 H), 3.60 (c, *J*=7.3 Hz, 2 H), 8.28 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 8.83 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H).

25 **Ejemplo H13 Síntesis de 4-bromo-2-[5-etilsulfonyl-6-[7-(trifluorometil)imidazof[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil]butanonitrilo (Compuesto P13, Tabla P):**



(Compuesto P13, Tabla P)

Paso A: Síntesis de 2-(6-acetil-5-etilsulfonyl-3-piridil)acetonitrilo:

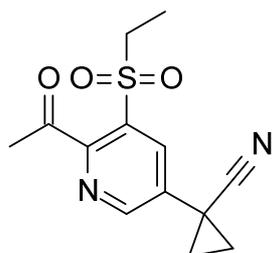


5 En un vial, 1-(5-cloro-3-etilsulfonil-2-piridil)etanona (2 g, 8.0743 mmol) se diluyó en dimetilformamida (14.534 mL, 187 mmol). Bajo argón se agregaron 2-trimetilsililacetronitrilo (3.38 mL, 24.223 mmol), difluorozinc (0.51098 g, 4.8446 mmol), XANTPHOS (0.191 g, 0.32297 mmol) y PD2(DBA)3 (0.15245 g, 0.16149 mmol). El vial se tapó y se calentó a 140°C durante 45 min en el sistema de microondas. El análisis por LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con etilacetato y se filtró sobre hyflo. El líquido base se lavó con NH₄Cl/agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 0.64 min, [M+H] 253

10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.34 Hz, 4 H) 2.53 (s, 3 H) 3.40 (c, *J*=7.34 Hz, 2 H) 3.74 (s, 2 H) 8.15 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.63 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H)

Paso B: Síntesis de 1-(6-acetil-5-etilsulfonil-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo (Compuesto I9, Tabla I):



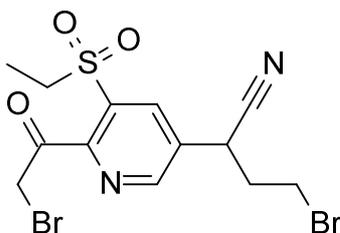
(Compuesto I9, Tabla I)

15 Se disolvió 2-(6-acetil-5-etilsulfonil-3-piridil)acetronitrilo (0.75 g, 2.973 mmol) en acetonitrilo (22.5 mL, 430 mmol) y se agregó ácido dicesiocarbónico (2.901 g, 8.918 mmol) a la solución incolora (solución oscurecida), con posterior adición de 1,2-dibromoetano (0.523 mL, 5.945 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. El análisis por LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó en etilacetato y agua. La capa acuosa se extrajo 3 veces con etilacetato. La capa orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 0.76 min, [M+H] 279

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H) 1.60 - 1.66 (m, 2 H) 1.97 - 2.03 (m, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 3.62 (c, *J*=7.46 Hz, 2 H) 8.12 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H)

Paso C: Síntesis de 4-bromo-2-[6-(2-bromoacetil)-5-etilsulfonil-3-piridil]butanonitrilo:



25 Se mezclaron una muestra de 1-(6-acetil-5-etilsulfonil-3-piridil)ciclopropanocarbonitrilo (0.34 g, 1.222 mmol), dibromocobre (0.5457 g, 2.443 mmol), acetonitrilo (1.19 mL) y cloroformo (1.19 mL) y la mezcla resultante se agitó 55' a 140°C en el microondas. La LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano, NaHCO₃ y NH₄OH 1 N. La capa acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El

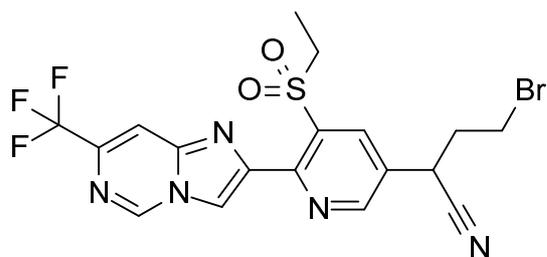
30

producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice y luego en fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 0.94 min, [M+H] 504 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.41 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H) 2.38 - 2.49 (m, 1 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 3.51 (ddd, *J*=10.91, 5.96, 4.77 Hz, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 3 H) 4.46 (dd, *J*=9.17, 6.24 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 8.92 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H)

5

Paso D: Síntesis de 4-bromo-2-[5-etilsulfonil-6-[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-c]pirimidin-2-il]-3-piridil] butanonitrilo (Compuesto P 13, Tabla P):



(Compuesto P13, Tabla P)

10 Una muestra de 4-bromo-2-[6-(2-bromoacetil)-5-etilsulfonil-3-piridil]butanonitrilo (0.085 g, 0.1940 mmol) y 6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0.03262 g, 0.1940 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0.85 mL, 16.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó 1 hora a 150°C en un microondas. El análisis por LCMS mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice y luego en fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

LCMS (método 1); Rt= 0.93 min, [M+H] 438

15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.44 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H) 2.42 - 2.53 (m, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.64 - 3.74 (m, 1 H) 4.05 (dd, *J*=7.52, 5.32 Hz, 2 H) 4.45 (dd, *J*=8.80, 6.60 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.58 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 8.98 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H) 9.22 (s, 1 H)

Las composiciones preferidas tienen, en particular, las composiciones que se indican a continuación (% = porcentaje en peso):

20 Concentrados emulsionables:

principio activo: entre un 1 y un 95%, preferentemente entre un 5 y un 20%

surfactante: entre un 1 y un 30%, preferentemente entre un 10 y un 20 %

disolvente: 5 a 98%, preferiblemente 70 a 85%

Polvos:

25 principio activo: entre un 0.1 y un 10%, preferentemente entre un 0.1 y un 1%

portador sólido: 99.9 a 90%, preferiblemente 99.9 a 99%

Concentrados en suspensión:

principio activo: entre un 5 y un 75%, preferentemente entre un 10 y un 50%

agua: 94 a 24%, preferiblemente 88 a 30%

30 surfactante: 1 a 40%, preferiblemente 2 a 30%

Polvos humectables:

principio activo: entre un 0.5 y un 90%, preferentemente entre un 1 y un 80%

surfactante: 0.5 a 20%, preferiblemente 1 a 15%

portador sólido: 5 a 99%, preferiblemente 15 a 98%

35 Granulados:

principio activo: entre un 0.5 y un 30%, preferentemente entre un 3 y un 15%

portador sólido: 99.5 a 70%, preferiblemente 97 a 85%

Ejemplos preparatorios:

5 “Pf” significa punto de fusión en °C. Los radicales libres representan grupos metilo. Las medidas de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Brucker de 400 MHz, los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm con respecto a un patrón de TMS. Los espectros se midieron en disolventes deuterados tal y como se indica.

Métodos LCMS:

Método 1:

10 Los espectros de masas se registraron en un Espectrómetro de Masas de Waters (SQD, SQDII o ZQ espectrómetro de masas de cuadrupolo único) equipado con una fuente de electropulverización (Polaridad: iones positivos o negativos, Capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.00 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: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de dyodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de dyodos. Columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 mm, 30 x 2.1 mm, temp.: 60°C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% MeOH + 0.05 % HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % HCOOH, gradiente: 10-100% B en 1.2 min; Flujo (ml/min) 0.85

Método 2 – Largo estándar:

20 Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o ZQ) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30-60 V, extractor: 2.00 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: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de dyodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de dyodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 μm, 30 x 2.1 mm, Temp: 60°C, Intervalo de longitud de onda de DAD (nm): 210-500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% MeOH + 0.05 % HCOOH, B= Acetonitrilo + 0.05 % HCOOH: gradiente: 0 min 0% B, 100%A; 2.7-3.0min 100% B; Flujo (ml/min) 0.85

Método ESI MS

Método de Espectroscopía de Masa MS

Espectrómetro de masas LC-20AD de Shimadzu (espectrómetro de masas de cuadrupolo único)

30 **Parámetros del instrumento:**

Método de ionización: electronebulización

Polaridad: iones positivos y negativos

Capilaridad (kV) 1.50

Cono (V) desconocido

35 Extractor (V) 5.00

Temperatura de fuente (°C) 200

Temperatura de desolvatación (°C) 250

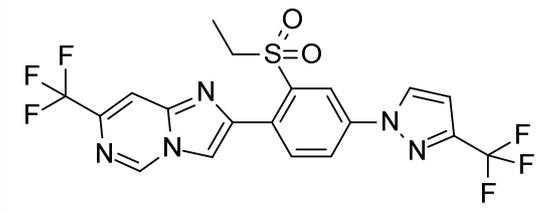
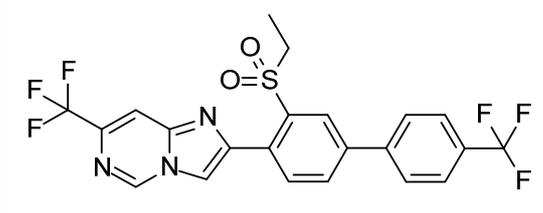
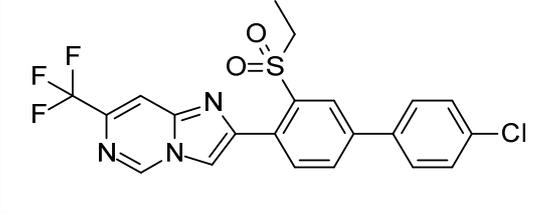
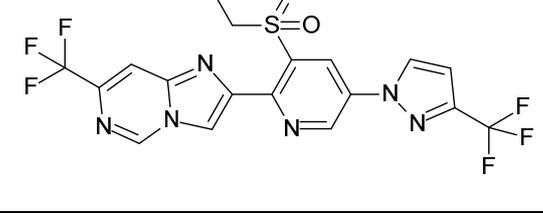
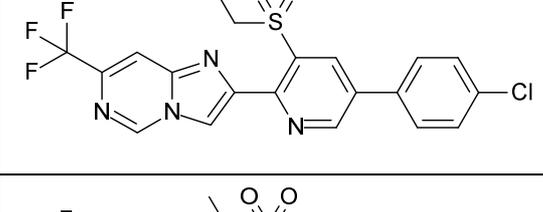
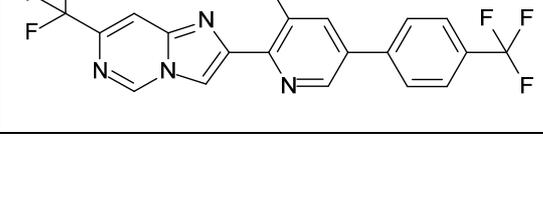
Flujo de gas del cono (l/Hr) 90

Flujo de gas de desolvatación (l/Hr) 90

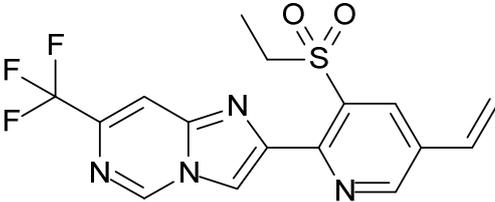
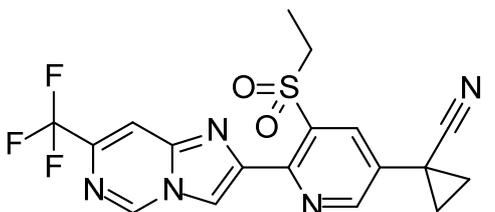
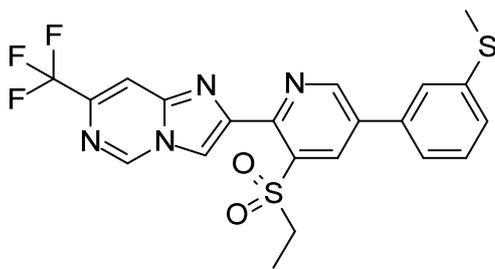
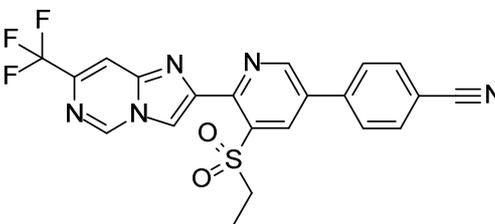
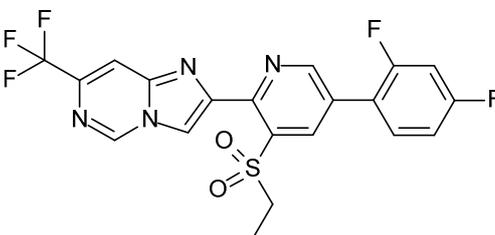
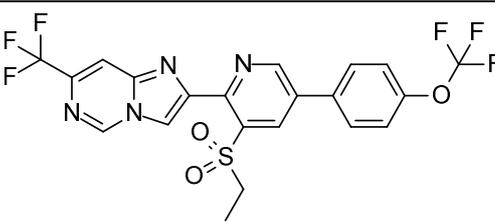
40 Rango de masa: 50 a 1000 Da

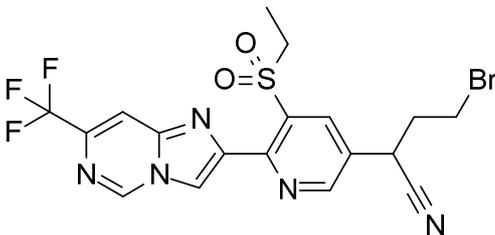
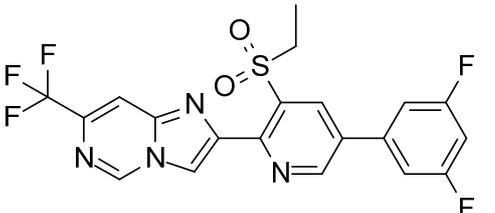
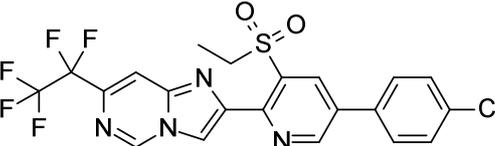
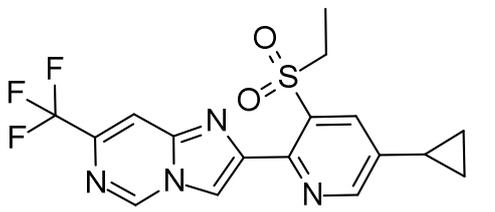
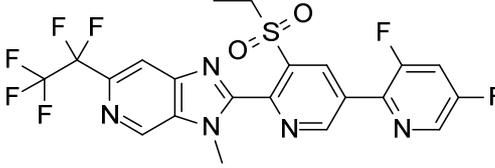
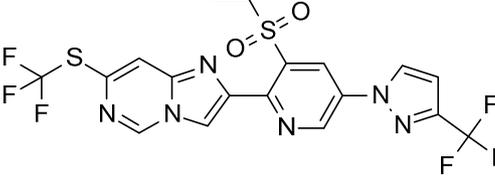
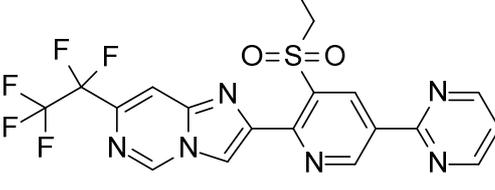
Tabla P1: Ejemplos de compuestos de fórmula (Ia-1, Ia-2 o Ia-3):

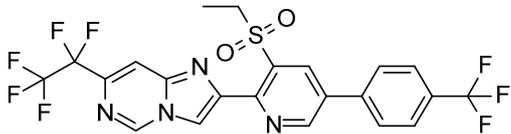
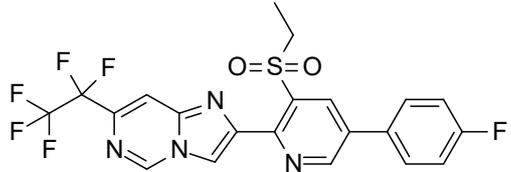
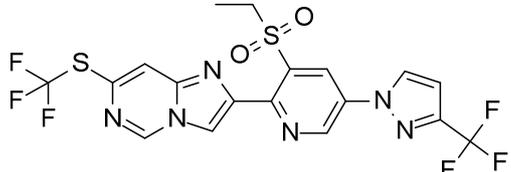
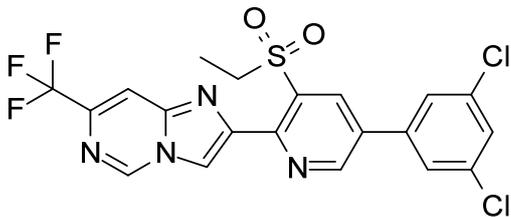
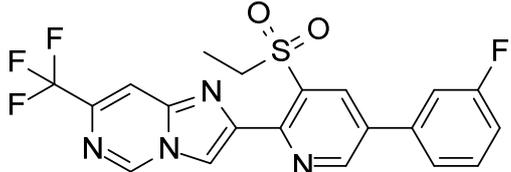
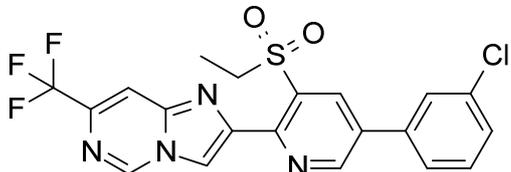
Un asterisco (*) designa compuestos de la Tabla P que son ilustrativos y que caen fuera del alcance de la presente invención.

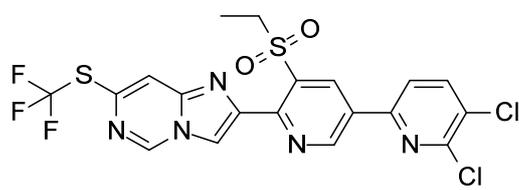
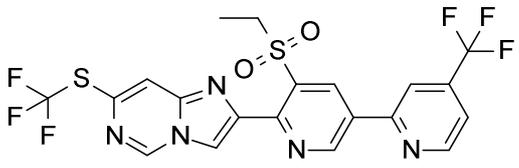
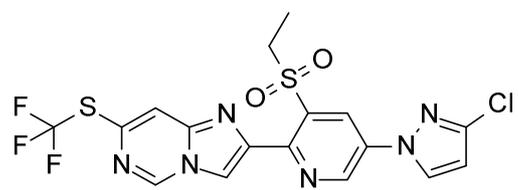
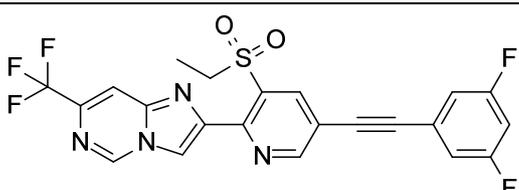
Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
P1		-	LCMS (método 1): 425/427 (M+H) ⁺ T _r = 1.05 min
P2		179 -180	LCMS (método 1): 500(M+H) ⁺ TA= 1.13 min
P3		225 -226	LCMS (método 1): 466/468(M+H) ⁺ T _r = 1.12 min
P4		229 -230	LCMS (método 1): 491(M+H) ⁺ 1.01 min
P5		185 -187	LCMS (método 1): 467/469 (M+H) ⁺ 1.07 min
P6		230 -232	LCMS (método 1): 501(M+H) ⁺ 1.08 min

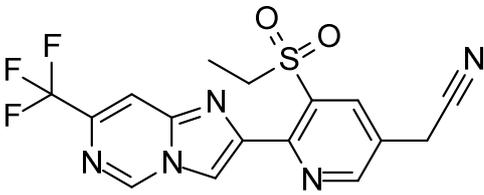
ES 2 791 188 T3

Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
P7		174 -176	LCMS (método 1): 383 (M+H) ⁺ 0.88 min
P8		-	LCMS (método 1): 422(M+H) ⁺ 0.89 min
P9		210 -211	LCMS (método 1): 479(M+H) ⁺ 1.08 min
P10		279 -281	LCMS (método 1): 458(M+H) ⁺ 0.98 min
P11		205 -208	LCMS (método 1): 469(M+H) ⁺ 1.05 min
P12		214 -215	LCMS (método 1): 517(M+H) ⁺ 1.12 min

Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
*P13		93 -95	LCMS (método 1): 502/504(M+H)+ 0.95 min
P14		249 -250	LCMS (método 1): 469(M+H)+ 1.10 min
P15		223 -225	LCMS (método 1): 517 (M+H)+ 1.17 min
P16		186 -188	LCMS (método 1): 397 (M+H)+ 1.44 min
P17		202 -204	LCMS (método 1): 534 (M+H)+ 1.05min.-
*P18		215 -217	LCMS (método 1): 523 (M+H)+ T _r = 0.94 min
P19		216 -217	LCMS (método 1): 485 (M+H)+ T _r = 0.96 min

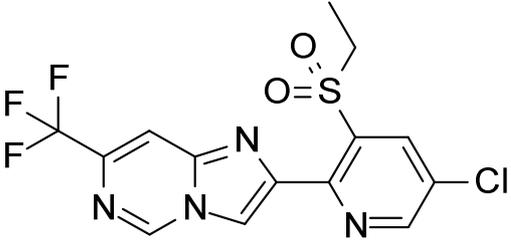
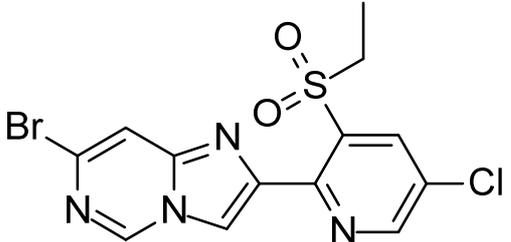
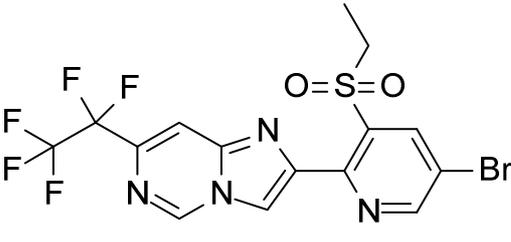
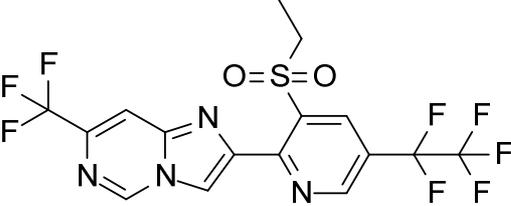
Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
P20		180 -181	LCMS (método 1): 485 (M+H) ⁺ TA = 0.96 min -
P21		220 -221	LCMS (método 1): 551 (M+H) ⁺ TA = 1.12 min -
*P22		229 -231	LCMS (método 1): 501 (M+H) ⁺ TA = 1.05 min -
P23		-	LCMS (método 1): 501/503 (M+H) ⁺ T _r = 1.24 min
P24			LCMS (método 1): 451 (M+H) ⁺ T _r = 1.13 min
P25			LCMS (método 1): 467/469 (M+H) ⁺ T _r = 1.16 min

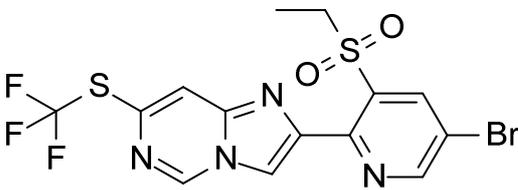
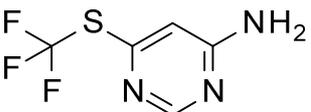
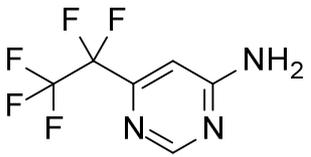
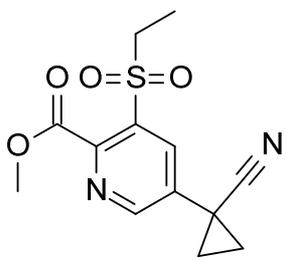
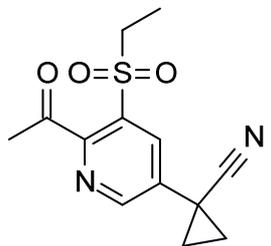
Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
*P26		>250	¹ H RMN (400Mz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (t, 3H), 4.19 (c, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.60 (d, 2H); ¹⁹ F-RMN (300Mz, DMSO-d ₆) δ: -37.41 (s, 3F); ESI-MS(-): 570(M+Cl);
*P27		>250	¹ H RMN (400Mz, CDCl ₃) δ(ppm): 9.578 (a, 1 H), 9.1 (a, 2 H), 8.973 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.398 (a, 1 H), 8.062 (s, 1 H), 7.92 (a, 1 H), 7.589 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.975 (m, 2 H), 1.628 (a, 3 H). ¹⁹ F (400Mz, CDCl ₃) δ (ppm): -39.4 (s, 3 H), -63.7 (s, 3 H). ESI-MS(H ⁺): 534.
*P28		211 -214	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ: 9.29-2.28 (m, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 6.53 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 3.98 (c, J=7.6 Hz, 2 H), 1.38 (t, J=7.6Hz, 3H). ESI-MS: 489 (M+H) ⁺ . ¹⁹ F RMN (300MHz, d ₆ -DMSO) δ -38.55 (s, 3F).
*P29		-	LCMS(método 1): 493 (M+H) ⁺ TA= 1.24 min

Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
*P30		-	LCMS (método 1): 396 (M+H) ⁺ TA= 0.81 min

Todos los otros compuestos enumerados en las tablas 1-6 pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos aquí en la sección experimental y usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Tabla de intermediarios:

Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión °C	LCMS/NMR
I-1		227 -229	LCMS (método 1): 391 (M+H) ⁺ 0.94 min
I-2		195 -197	LCMS (método 1): 401/4023/405 (M+H) ⁺ 0.88 min
I-3		228 -229	LCMS (método 1): 485/487 (M+H) ⁺ 0.99 min
I-4		170 -171	LCMS (método 1): 475(M+H) ⁺ 1.02 min

Compuesto N.º	Compuesto	Punto de fusión°C	de LCMS/NMR
I-5		159 -160	LCMS (método 1): 481/484(M+H)+ 0.98 min
I-6		-	¹ H-RMN (400Mz, DMSO-d ₆) δ: 6.60 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 8.29 (s, 1H). ¹⁹ F-RMN (300Mz, DMSO-d ₆) δ: -42.45 (s, 3F).
I-7		-	¹ H RMN (400Mz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 6.80 (s, 1 H), 7.50(s, 2 H), 8.47 (s, 1 H). ¹⁹ F-RMN (300Mz, DMSO-d ₆) δ: -79.41 (s, 3 F), -116.10 (s, 2 F); ESI-MS(+): 214(M+1), ESI-MS(-): 212(M-1).
I-8		-	LCMS (método 1): 295 (M+H)+ 0.72 min
I-9		-	LCMS (método 1): 279 (M+H)+ 0.76 min

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 %
5 Polietilenglicol éter de aceite de ricino (36 mol de EO)	5 %	-	-

ES 2 791 188 T3

	Tributilfenoxipolietilenglicol éter (30 mol de EO)			
	-	12 %	4 %	
	Ciclohexanona			
			-	15 % 20 %
	Mezcla de xileno			
		65 %	25 %	20 %
5	Se pueden preparar emulsiones de cualquier concentración deseada a partir de estos concentrados diluyendo con agua.			
	<u>Ejemplo F2: Soluciones</u>			
		a)	b)	c) d)
	Principio activo			
	80 %	10 %	5 %	95 %
	Éter etilenglicol monometil			
10	éter			
			20 %	- - -
	Polietilenglicol			
	PM 400			
		-	70 %	- -
	N-metilpirrolid-2-ona			
	-	20 %	-	-
	Aceite de coco epoxidado			
	-	-	1 %	5 %
15	Éter de petróleo			
	(rango de ebullición: 160-190°)-			
	-	94 %	-	
	Las soluciones son adecuadas para utilizarlas en forma de microgotas.			
	<u>Ejemplo F3: Gránulos</u>			
		a)	b)	c) d)
	Principio activo			
	5 %	10 %	8 %	21 %
20	Caolín			
		94 %	-	79 % 54 %
	Sílice altamente disperso			
	1 %	-	13 %	7 %
	Atapulgita			
		-	90 %	- 18 %
	El principio activo se disuelve en diclorometano, la solución se pulveriza sobre el portador o los portadores y el disolvente se evapora subsecuentemente al vacío.			
25	<u>Ejemplo F4: Polvos</u>			
		a)	b)	
	Principio activo			
	2 %	5 %		
	Sílice altamente disperso			
	1 %	5 %		
	Talco			
		97 %	-	
	Caolín			
		-	90 %	
30	Los polvos listos para usar se obtienen mediante la mezcla íntima de los portadores y el principio activo.			
	<u>Ejemplo F5: Polvos humectables</u>			
		a)	b)	c)
	Principio activo			
			25 %	50 % 75 %
	Lignosulfonato de sodio			
			5 %	5 % -
	Laurilsulfato de sodio			
			3 %	- 5 %
35	Diisobutil-naftalenosulfonato de sodio			
		-	6 %	10 %
	Octilfenoxipolietilenglicol éter (7-8 mol de EO)			
	-	2 %	-	
	Sílice altamente disperso			
		5 %	10 %	10 %

ES 2 791 188 T3

Caolín 62 % 27 % -

El principio activo se mezcla con los aditivos y la mezcla se muele bien en un molino adecuado. Esto proporciona polvos humectables que pueden diluirse con agua para proporcionar suspensiones de cualquier concentración deseada.

5 Ejemplo F6: Gránulos extrusores

Principio activo 10 %

Lignosulfonato de sodio 2 %

Carboximetilcelulosa 1 %

Caolín 87 %

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

Ejemplo F7: Gránulos recubiertos

Principio activo 3 %

Poliethylenglicol (PM 200) 3 %

15 Caolín 94 %

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

Ejemplo F8: Concentrado de suspensión

Principio activo 40 %

20 Etilenglicol 10 %

Nonilfenoxipoliethylenglicol éter (15 mol de EO) 6 %

Lignosulfonato de sodio 10 %

Carboximetilcelulosa 1 %

Solución acuosa de formaldehído al 37 % 0.2 %

25 Aceite de silicona (emulsión acuosa al 75%) 0.8 %

Agua 32 %

El principio activo finamente molido se mezcla íntimamente con los aditivos. Se pueden preparar suspensiones de cualquier concentración deseada a partir de este concentrado en suspensión resultante diluyendo con agua.

Ejemplo F9: Polvos para tratamiento de semillas en seco

	a)	b)	c)
Principio activo	25 %	50 %	75 %
Aceite mineral liviano	5 %	5 %	5 %
Ácido silícico altamente disperso	5 %	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
Talco	-	-	20 %

30 La combinación se mezcla completamente con los adyuvantes y la mezcla se muele completamente en un molino adecuado, para obtener polvos que se pueden emplear directamente en el tratamiento de semillas.

Ejemplo F10: Concentrado emulsionable

Principio activo 10 %

éter polietilenglicólico de octilfenol 3 %

(4-5 mol de óxido de etileno)

dodecilbencenosulfonato de calcio	3 %
éter poliglicólico de aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)	4 %
Ciclohexanona	30 %
mezcla de xileno	50 %

Se pueden obtener emulsiones de cualquier dilución requerida, las cuales se pueden utilizar en la protección de plantas, a partir de este concentrado por dilución con agua.

Ejemplo F11: Concentrado fluido para tratamiento de semillas

Ingredientes activos	40 %
Propilenglicol	5 %
Butanol copolimérico PO/EO	2 %
Tristirenofenol con 10-20 moles 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 íntimamente con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión, a partir del cual se pueden obtener suspensiones de cualquier dilución deseada diluyéndolo con agua. Utilizando estas diluciones, se pueden tratar tanto plantas vivas como el material de propagación vegetal y se pueden proteger contra la infestación de microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

10 La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención se puede ampliar 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 se pueden describir, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, una mejor tolerancia por parte de las plantas, una menor fitotoxicidad, permiten controlar los insectos en los diferentes estadios de su desarrollo, o un mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o la mezcla, durante su almacenamiento o durante su uso.

15 Las adiciones adecuadas a principios activos de la presente son, por ejemplo, miembros 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, acilureas, derivados de piridilmetilnamino, macrolidos, neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*.

20 Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 con ingredientes activos (la abreviación "TX" significa "un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos descritos en las Tablas 1 a 6 de la presente invención"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias constituido por aceites de petróleo (628) + TX,

25 un acaricida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre de la IUPAC) (910) + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenil (nombre de la IUPAC) (910) + TX, 2,4-diclorofenil bencenosulfonato (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida (nombre de la IUPAC) (1295) + TX, 4-clorofenil fenil sulfona (nombre de la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfapipermetrina (202) + TX, amiditió (870) + TX, amidoflumet [CCN] + TX, amidotioato (872) + TX, amitón (875) + TX, hidrógenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre de la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós [CCN] + TX, benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre de 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, butilpiridabén + TX, polisulfuro de calcio (nombre de la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenotió (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, clorfensulfuro (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, crotoxifós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (N.º de Registro 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, demeton-S-metilsulfón (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvos (236) + TX, diclifós + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinacti (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinoción (1090) + TX, dinopentón (1092) + TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxatión (1102) + TX, sulfona difenilica (nombre de la IUPAC) (1103) + TX, disulfiram [CCN] + TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapina (1113) + TX, doramectín [CCN] + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectín [CCN] + TX, etión (309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX, 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, fentripanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacripirim (360) + TX, fluazurón (1166) + TX, flubenzimina (1167) + TX, flucicloخور (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre de la IUPAC) (542) + TX, isocarbofos (473) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre de la IUPAC) (473) + TX, ivermectín [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurón (490) + TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolano (1261) + TX, mesulfén [CCN] + TX, metacrifós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomil (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemectina [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, aceite de pretóleo (628) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosolona (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, protidatión (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, sebufós + TX, selamectín [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, espirodiclofeno (738) + TX, espiromesifeno (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, tetranactin (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensín [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triarateno (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactin (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código de compuesto) + TX,
- 50 un algicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre de 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 de la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre de la IUPAC) (347) + TX,
- 55 un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias constituido por abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectín [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectín [CCN] + TX, ivermectín [CCN] + TX, oxima de milbemectina [CCN] + TX, moxidectina [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectín [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,
- 60 un avicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre de la IUPAC) (23) y estriocina (745) + TX,
- un bactericida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-tiona (nombre de la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre de la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre de la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de

5 cobre (nombre de la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, hidrargafén [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratada (483) + TX, níquel bis(dimetilditiocarbamato) (nombre de la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilina (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, teclotalam (766) + TX y tiomersal [CCN] + TX,

10 un agente biológico que se selecciona del grupo de sustancias que consiste en *Adoxophyes orana* GV (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (13) + TX, *Amblyseius* spp. (19) + TX, *Anagrapha 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* subsp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *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, *Macrophopus caliginosus* (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (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, *Phytoseiulus persimilis* (644) + TX, virus de la polihedrosis nuclear multicapsídico por *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,

un esterilizante de la tierra seleccionado del grupo de sustancias constituido por yodometano (nombre IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,

30 un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias constituido por afolato [CCN] + TX, bisazir [CCN] + TX, busulfán [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatif [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,

35 una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias constituido por acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre de la IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre de la IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (779) + TX, acetato de (*Z*)-dodec-7-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (285) + TX, (*Z*)-hexadec-11-enal (nombre de la IUPAC) (436) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (437) + TX, acetato de (*Z*)-hexadec-13-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (438) + TX, (*Z*)-icos-13-en-10-ona (nombre de la IUPAC) (448) + TX, (*Z*)-tetradec-7-en-1-ol (nombre de la IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre de la IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (784) + TX, acetato de (*7E,9Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (283) + TX, acetato de (*9Z,11E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (780) + TX, acetato de (*9Z,12E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre de la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre de la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatín [CCN] + TX, brevicomín [CCN] + TX, codlure [CCN] + TX, codlure (167) + TX, cuelure (179) + TX, disarlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (284) + TX, dominicalure [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre de la IUPAC) (317) + TX, eugenol [CCN] + TX, frontalín [CCN] + TX, gosiplure (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (421) + TX, grandlure II (421) + TX, grandlure III (421) + TX, grandlure IV (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol [CCN] + TX, ipsenol [CCN] + TX, japonilure (481) + TX, lineatín [CCN] + TX, litlure [CCN] + TX, looplure [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico [CCN] + TX, metil eugenol (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre de la IUPAC) (589) + TX, orflure [CCN] + TX, orictalure (317) + TX, ostramone [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidin (736) + TX, sulcatol [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre de la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (839) + TX, trimedlure B₁ (839) + TX, trimedlure B₂ (839) + TX, trimedlure C (839) y trunc-call [CCN] + TX,

60 un repelente de insectos seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-(octiltio)etanol (nombre de la IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, adipato de dibutilo (nombre de la IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre de la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,

un insecticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-dicloro-1-nitroetano (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre de la IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre de la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre de la IUPAC) (1451) + TX, 2-etilsulfonilmetil fosfato de 2,2-diclorovinilo (Nombre de la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililo)etanol (nombre de la IUPAC) (986) + TX, fosfato dietílico de 2-clorovinilo (nombre de la IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre de la IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre de la IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre de la IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre de la IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre de la IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre de la IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre de la IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre de la IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprid (4) + TX, acetión [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrilo (nombre de la IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidín [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfapipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, amiditió (870) + TX, amidotiato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amitón (875) + TX, hidrógenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidatió (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractín (41) + TX, azametifós (42) + TX, azinós-etilo (44) + TX, azinós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, endotoxinas delta de *Bacillus thuringiensis* (52) + TX, hexafluorosilicato de bario [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre de 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 bioaletrín S-ciclopentenilo (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX, biopermetrina (908) + TX, biorresmetrina (80) + TX, éter bis(2-cloroetilico) (nombre de la IUPAC) (909) + TX, bistriflurón (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato + TX, bromfenvinfós (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, butatiófós (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabén + TX, cadusafós (109) + TX, arsenato de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre de la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre de 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, cloretóxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfeninfós (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, clortiofós (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, cis-resmetrín + TX, cismetrina (80) + TX, clocythrin + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetarsenito de cobre [CCN] + TX, arsenato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón [CCN] + TX, crotoxiófós (1010) + TX, crufomato (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*-limonena [CCN] + TX, *d*-tetrametrín (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofurano (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, diclofentió (1051) + TX, diclorvos (236) + TX, diclifós + TX, dicresilo [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, fosfato dietílico de 5-metilpirazol-3-ilo (nombre de 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, dimetilvinfós (265) + TX, dimetilán (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, dioxatió (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticrofós (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectín [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdysterone [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotió (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectín [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etió (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoprofós (312) + TX, formato de etilo (nombre de 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, fempirad + TX, fensulfotión (1158) + TX, fentió (346) + TX, fentió-tilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamid (358) + TX, flubendiamida (CAS. CAS: 272451-65-7) + TX,

flucufurón (1168) + TX, fluciclofurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (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, HHDN (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 de la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofos (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenofós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocarb (472) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre de la IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatió (480) + TX, ivermectin [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (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, lirimfós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidatió (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre de la IUPAC) (1014) + TX, fosfuro de magnesio (nombre de la IUPAC) (640) + TX, malatió (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mazidox (1255) + TX, mecarb (502) + TX, mecarbón (1258) + TX, menazón (1260) + TX, mefosfolano (1261) + TX, cloruro mercurioso (513) + TX, mesulfenofós (1263) + TX, metaflumizona (CCN) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, metacriofós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, fluoruro de metanosulfonilo (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1268) + TX, metidatió (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metocrotofós (1273) + TX, metomil (531) + TX, metopreno (532) + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metotrín (533) + TX, metoxiclor (534) + TX, metoxifenozida (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, metoxidiazona (1288) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemicina [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 de 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, niifluridida (1309) + TX, nitenpiram (579) + TX, nitiazina (1311) + 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, nornicotina (nombre tradicional) (1319) + TX, novalurón (585) + TX, noviflumurón (586) + TX, etilfosfonotioato de *O*-5-dicloro-4-yodofenilo y *O*-etilo (nombre de la IUPAC) (1057) + TX, fosforotioato de *O*,*O*-dietilo y *O*-4-metil-2-oxo-2*H*-cromen-7-ilo (nombre de la IUPAC) (1074) + TX, fosforotioato de *O*,*O*-dietilo y *O*-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo (nombre de la IUPAC) (1075) + TX, ditiopirofosfato de *O*,*O*,*O*-tetrapropilo (nombre de la IUPAC) (1424) + TX, ácido oleico (nombre de 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, paratió (615) + TX, paratió-metilo (616) + TX, penflurón [CCN] + TX, pentaclorofenol (623) + TX, laurato de pentaclorofenilo (nombre de la IUPAC) (623) + TX, permetrina (626) + TX, aceite de pretóleo (628) + TX, PH 60-38 (código de desarrollo) (1328) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fenotrina (630) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosalona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosniclor (1339) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfina (nombre de 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 policlorodociclopentadieno (nombre de la IUPAC) (1346) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, tiocianato de potasio [CCN] + TX, pralettrina (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, protidatió (1360) + TX, protiofós (686) + TX, protoato (1362) + TX, protrifenbute [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, piridafentió (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, piriproxifeno (708) + TX, quassia [CCN] + TX, quinalfós (711) + TX, quinalfós-metilo (1376) + TX, quinoatió (1380) + TX, quintiofós (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, sebufós + TX, selamectín [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, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoruro de sodio (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1399) + TX, hexafluorosilicato de sodio (1400) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, selenato de sodio (nombre de la IUPAC) (1401) + TX, tiocianato de sodio [CCN] + TX, sofamida (1402) + TX, espinosad (737) + TX, espiromesifeno (739) + TX, espirotetramat (CCN) + TX, sulcofurón (746) + TX, sulcofurón-sodio (746) + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, fluoruro de sulfurilo (756) + TX, sulprofós (1408) + TX, tar oils (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, tereletrina (1418) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetracloroetano [CCN] + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetrametrina (787) + TX, teta-cipermetrina (204) + TX, tiacloprid (791) + TX, tifenox + TX, tiametoxam (792) + TX, ticrofós (1428) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiociclam (798) + TX, hidrógenooxalato de tiociclam (798) + TX, tiodicarb (799) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tionazina

(1434) + TX, tiosultap (803) + TX, tiosultap-sodio (803) + TX, turingiensi [CCN] + TX, tolfenpirad (809) + TX, tralometrína (812) + TX, transflutrína (813) + TX, transpermetrina (1440) + TX, triamifós (1441) + TX, triazamato (818) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón + TX, triclorfón (824) + TX, triclorometafós-3 [CCN] + TX, tricloronat (1452) + TX, trifenofós (1455) + TX, triflumurón (835) + TX, trimetacarb (840) + TX, tripreno (1459) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] + TX, veratridina (725) + TX, veratrína (725) + TX, XMC (853) + TX, xililcarb (854) + TX, YI-5302 (código de compuesto) + TX, zeta-cipermetrina (205) + TX, zetametrin + TX, fosfuro de zinc (640) + TX, zolaprofos (1469) y ZXI 8901 (código de desarrollo) (858) + TX, ciantraniliprol [736994-63-19 + TX, clorantraniliprol [500008-45-7] + TX, cienopirafeno [560121-52-0] + TX, ciflumetofeno [400882-07-7] + TX, pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflor [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrína [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrína [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (descrito en WO 2012/092115) + TX,

un moluscicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por óxido de bis(tributilestaño) (nombre de la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arsenato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre de 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 de la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre de 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 de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre de la IUPAC/ Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre de la IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno (nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre de la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre de la IUPAC) (1286) + TX, 6-isopenteniloaminopurina (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, butilpiridabén + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citoquininas (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós + TX, dimetoato (262) + TX, doramectín [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectín [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fempirad + 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 de la IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectín [CCN] + TX, quinetín (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, sebufós + TX, selamectín [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre de 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 zeatín (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,

un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias constituido por etilxantato potásico [CCN] y nitrapirina (580) + TX,

un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias constituido por acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (720) + TX,

un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre de la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre de la IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (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, coumaclor (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 de la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre de la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre de la IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escilirrosida (1390) + TX, arsenito 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 zinc (640) + TX,

un sinergista seleccionado del grupo de sustancias constituido por piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre de la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre de 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, sesamolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,

un repelente de animales seleccionado del grupo de sustancias constituido por antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxiclورو de cobre (171) + TX, diazinona (227) + TX, dicitopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre de la IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de zinc [CCN] y ziram (856) + TX,

un virucida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en imanina [CCN] y ribavirina [CCN] + TX,

un protector de heridas seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido mercúrico (512) + TX, octilina (590) y tiofanato de metilo (802) + TX,

y compuestos biológicamente activos seleccionados del grupo constituido por 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, bupirimato [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, fenciclonilo [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, tifulzamida [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base libre) + TX, iminocadina [13516-27-3] + TX, azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina [Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93] + TX, fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobina [141517-21-7] + TX, orisastrobina [248593-16-0] + TX, picoxistrobina [117428-22-5] + TX, piraclostrobina [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, diclofluanid [1085-98-9] + TX, fluoroimida [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, tolilfluanid [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, nitroal-isopropilo [10552-74-6] + TX, edifenfós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] + TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno [36519-00-3] + TX, pirazofós [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, ciflufenamid [180409-60-3] + TX, cimoxanil [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, ditianón [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, fluazina [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Ciazofamid) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurón [66063-05-6] + TX, ftálica [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazid [189278-12-4] + TX, piroquilón [57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quitozeno [82-68-8] + TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triázóxido [72459-58-6] + TX, triciclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamid [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (descrita en WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (divulgada en WO 2006/087343) + TX, [(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-3-[(ciclopropylcarbonil)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-methoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX; y

microbianos incluidos: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cefalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, *Agrobacterium radiobacter* cepa K84 (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + 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, *QuisteAzotobacter* (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 mycooides* 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, bacteria spp. (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 cineria* + 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, Canadian thistle fungus (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 tenuis* + 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, *Helicoverpa armigera nucleopolyhedrovirus* (Helicovex®) + TX, *Helicoverpa zea nuclear polyhedrosis virus* (Gemstar®) + TX, Isoflavone – formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, *Virus de poliedrosis nuclear Lymantria Dispar* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakongii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microspaheropsis ochracea* + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscodor®) + TX, *Muscodor roseus* cepa A3-5 + TX, *Micorrizza* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, *Myrothecium verrucaria* cepa AARC-0255 (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, *Ophiostoma piliferum* cepa D97 (Sylvanex®) + 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 viridicantans* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias solubilizadoras de fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guillemontii* + TX, *Pichia membranaefaciens* +

TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofasciens* (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, *Rhanelia aquatilis* + TX, *Rhanelia* 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, *Spodoptera littoralis nucleopoliodivirus* (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 (Triatum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Triatum-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, micronutrientes complementarios y bacterias varias (Natural II®) + TX, hongos varios (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamyosporium* + 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 de plantas incluidos: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, insecticidas reguladores de crecimiento (IGR) (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides cercana a ambrosioides* (Requiem®) + TX, *Extracto de crisantemos* (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiadas* (Botania®) + TX, extractos de clavo, romero, menta y aceite de tomillo (Garden insect killer®) + TX, Glicinbetaína (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, pelitre + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, *Extracto de plantas rutáceas* (Soleo®) + TX, aceite de soja (Ortho ecosense®) + TX, aceite de árbol de té (Timorex Gold®) + TX, aceite de timo + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mezcla de extractos de tomillo, sésamo, menta, timo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extractos de clavo, romero y menta (EF 400®) + TX, mezcla de menta y aceite de ajo, menta y clavo (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®); y

feromonas incluidas: feromona del gusano de fuego blackheaded (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, Feromona del gusano de la manzana (Dosificador principal-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, Feromona de la polilla de uva (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, Feromona leafroller (3M MEC – LR Sprayable Pheromone®) + TX, Muscamone (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, Feromona de la polilla oriental de la fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, Feromona del barrenador del durazno (Isomate-P®) + TX, Feromona de oxiuros del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, Polvo Entostat (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11 tetradecatrienilo acetato+ TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-Hexadecatrienil + TX, (E + TX,Z) -7 + TX,9-dodecadien-1-il acetato + TX, 2-metil-1-butanol + TX, Acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, Senecioato de lavandulilo; y

Macrobiales incluidos: *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 loecki* + TX, *Anagrus pseudococci* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline® + TX, Aphiline®) + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Ahipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Ahipar-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, *Eretmocerus eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Eretmocerus californicus* + TX, *Eretmocerus eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmocerus 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, *Lecanoideus floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastidea abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natufly®) + 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, *Ophyrta aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-l® + 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 tricuspis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (complex) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhizophagus lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semiolacher 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 biológicos, incluyendo: ácido abscísico+ TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, Copper Octanoate (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, Trampa McPhail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycocleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, Trampa feromona (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 + tiocianatode potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, Araña venom + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, Trampa pegajosa (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y Trampas (Takitrapline y + b®) + TX.

Las referencias entre corchetes tras los principios activos, p. ej. [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; The British Crop Protection Council], se los describe bajo el número de entrada que aparece entre paréntesis para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe bajo el número de entrada (1). Cuando se añade "[CCN]" anteriormente en la presente a un compuesto particular, el compuesto en cuestión está incluido en el "Compendio de los nombres comunes de los plaguicidas", que se puede

consultar 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>.

- 5 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 empleada en su lugar se indica entre paréntesis para el compuesto particular; en este caso, se emplea el nombre de la IUPAC, el nombre de la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre del compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se emplea ninguna de estas denominaciones ni ningún "nombre común", se empleará un "nombre alternativo". "No de Registro CAS" significa "número de registro del Chemical Abstracts".
- 10 La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 seleccionados a partir de las Tablas 1 a 6 con los principios activos descritos previamente comprende un compuesto seleccionado a partir de las Tablas 1 a 6, y un principio activo como los descritos previamente preferentemente con una proporción de mezcla comprendida entre 100:1 y 1:6000, especialmente entre 50:1 y 1:50, más especialmente con una proporción comprendida entre 20:1 y 1:20, incluso más especialmente entre 10:1 y 1:10, muy especialmente entre 5:1 y 1:5, con especial preferencia por una proporción comprendida entre 2:1 y 1:2, y siendo igualmente preferida una proporción comprendida entre 4:1 y 2:1, sobre todo una proporción 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 son relaciones en peso.
- 15 Las mezclas descritas anteriormente se pueden emplear en un método para controlar plagas, el cual comprende aplicar una composición que comprende una mezcla como las descritas previamente 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.
- 20 Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 seleccionado de las Tablas 1 a 6 y uno o más ingredientes activos como los descritos anteriormente se pueden aplicar, por ejemplo, en forma de una "premezcla" única, en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones separadas de los componentes de ingredientes activos individuales, tales como "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los ingredientes activos individuales cuando se aplican de una manera secuencial, es decir, uno después del otro con un período razonablemente corto, como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I seleccionados de las Tablas 1 a 6 y los ingredientes activos tal como se describen anteriormente no es esencial para que la presente invención funcione.
- 25 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 epoxidado), 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.
- 30 Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de forma conocida de por sí, en ausencia de 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 (o los auxiliares). Estos procesos para preparar las composiciones y el uso de los compuestos I para preparar estas composiciones son también un aspecto de la invención.
- 35 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 aspectos de la invención. Las tasas habituales de concentración están comprendidas 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, preferentemente de 10 a 600 g/ha.
- 40 Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para hacer coincidir el peligro de infestación con la plaga en cuestión. Como alternativa, el principio activo puede llegar a 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 arrozales, dichos gránulos pueden introducirse en forma dosificada en el arrozal anegado.
- 45 Los compuestos de la invención y sus composiciones también son adecuados para la protección del material de propagación de plantas, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de
- 50
- 55

5 plantarlo, por ejemplo, se pueden tratar las semillas antes de sembrarlas. Como alternativa, el compuesto también se puede aplicar 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 para la semilla durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal tratado de este modo son otros objetos de la invención. Las tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y la plaga/hongos a controlar y generalmente son de 1 a 200 gramos por 100 kg de semillas, preferiblemente de 5 a 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como de 10 a 100 gramos por 100 kg de semillas.

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

15 La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con un compuesto de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 o que lo contienen. La expresión "recubiertas o tratadas con y/o que contienen" generalmente significa que el principio activo se encuentra mayoritariamente en la superficie de las semillas en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del principio puede penetrar en el material seminal, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto seminal se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención proporciona un material de propagación vegetal adherido a un compuesto de fórmula (Ia-1, Ia-2 o Ia-3). Además, en la presente se proporciona una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (Ia-1, Ia-2 o Ia-3).

20 El tratamiento de las semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como el revestimiento de semillas, recubrimiento de semillas, espolvoreo de semillas, remojo de semillas y granulado de semillas. La aplicación del compuesto fórmula (Ia-1, Ia-2 o Ia-3) para el tratamiento de las semillas puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos, tales como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.

25 Ejemplos biológicos:

Ejemplo B1: Bemisia tabaci (mosca blanca del algodón):

30 Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con moscas blancas adultas. Seis días después de la incubación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P10, P13, P15 y P4.

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

35 Brotes de maíz colocados en una placa de agar en placas de 24 pocillos se trataron con soluciones de prueba acuosas a partir de 10'000 ppm de soluciones concentradas de DMSO mediante pulverización. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (6 a 10 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento en las muestras en comparación con muestras no tratadas 4 días luego de la infestación.

40 Los siguientes compuestos tuvieron 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:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P30, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1, P3 y P2.

Ejemplo B3: Diabrotica balteata (gusano de la raíz del maíz):

45 Brotes de maíz colocados en una placa de agar en placas de 24 pocillos se trataron con soluciones de prueba acuosas a partir de 10'000 ppm de soluciones concentradas de DMSO mediante pulverización. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (6 a 10 por pocillo). Cuatro días después de la infestación las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P30, P14, P16, P6, P5, P4, P1, P3 y P2.

50 **Ejemplo B4: Euschistus heros (chinche marrón neotropical):**

5 Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Luego de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N2. La inhibición del crecimiento se evaluó en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 5 días después de la infestación. El control de *Euschistus heros* mediante una muestra de prueba se proporciona cuando la inhibición del crecimiento es mayor que la muestra sin tratar.

Los siguientes compuestos resultaron en una inhibición del crecimiento de al menos 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8 y P5.

Ejemplo B5: *Euschistus heros* (chinche marrón neotropical):

10 Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Luego de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N2. Cinco días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

15 P8, P9, P11, P12, P13, P30, P14, P15, P16, P6, P5, P4 y P1.

Ejemplo B6: *Euschistus heros* (chinche marrón neotropical)

20 Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Luego de secarse, las hojas se infestaron con ninfas N2. Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento en las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días luego de la infestación.

Los siguientes compuestos tuvieron 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:

P8, P9, P11, P12, P13, P30, P14, P15, P16, P6, P5, P4 y P1.

Ejemplo B7: *Frankliniella occidentalis* (trips de las flores occidental):

25 Se colocaron discos de hojas de girasol sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos de hojas se infestaron con una población de *Frankliniella* de distintas edades. Siete días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

30 Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P10, P11, P13, P15, P16 y P5.

Ejemplo B8: *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero):

35 Se colocaron discos de hojas de girasol sobre agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Tras secar, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de edades variadas. Seis días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P11, P13, P14, P16 y P1.

40 **Ejemplo B9: *Myzus persicae* (pulgón verde del melocotonero).**

Raíces de plántulas de guisante infestadas con una población de áfidos de distintas edades se colocaron directamente en soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. La mortalidad de las muestras se evaluó 6 días después de colocar las plántulas en las soluciones de prueba.

Los siguientes compuestos resultaron en al menos 80% de mortalidad a una tasa de prueba de 24 ppm:

45 P30

Ejemplo B10: *Plutella xylostella* (polilla de la col):

5 Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con dieta artificial con soluciones de prueba acuosas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO mediante pipeteado. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (10 a 15 por pocillo). La inhibición del crecimiento se evaluó en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 5 días después de la infestación. El control de *Plutella xylostella* mediante una muestra de prueba se proporciona cuando la inhibición del crecimiento es mayor que la muestra sin tratar.

Los siguientes compuestos resultaron en una inhibición del crecimiento de al menos 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P13, P30, P14, P16 y P1.

Ejemplo B12: *Plutella xylostella* (polilla de la col):

10 Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con dieta artificial con soluciones de prueba acuosas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO mediante pipeteado. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (10 a 15 por pocillo). Cinco días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

15 Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1 y P2.

Ejemplo B13: *Plutella xylostella* (polilla de la col)

20 Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con dieta artificial con soluciones de prueba acuosas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO mediante pipeteado. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (10 a 15 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento en las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días luego de la infestación.

Los siguientes compuestos tuvieron 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:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P30, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1 y P2.

25 **Ejemplo B14: *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra):**

30 Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. El efecto anti-alimentación se evaluó en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* mediante una muestra de prueba se proporciona cuando el efecto anti-alimentación es mayor que la muestra sin tratar.

Los siguientes compuestos resultaron en al menos 80% de control a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1, P3 y P2.

Ejemplo B15: *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra):

35 Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. La inhibición del crecimiento se evaluó en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* mediante una muestra de prueba se proporciona cuando la inhibición del crecimiento es mayor que la muestra sin tratar.

40 Los siguientes compuestos resultaron en al menos 80% de control a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P10 y P16.

Ejemplo B16: *Spodoptera littoralis* (rosquilla negra):

45 Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Tres días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1, P3 y P2.

Ejemplo B17: Spodoptera littoralis (rosquilla negra)

5 Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. La mortalidad, el efecto anti-alimentación y la inhibición del crecimiento se evaluaron en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 3 días después de la infestación. El control de Spodoptera littoralis mediante una muestra de prueba se proporciona cuando al menos uno de la mortalidad, el efecto anti-alimentación y la inhibición del crecimiento es mayor que la muestra sin tratar.

Los siguientes compuestos resultaron en al menos 80% de control a una tasa de aplicación de 200 ppm:

10 P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P6, P5, P4, P1, P3 y P2.

Ejemplo B18: Spodoptera littoralis (rosquilla negra)

15 Los compuestos se aplicaron mediante pipeta a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO en placas de 24 pocillos mezcladas con agar. Se colocaron semillas de lechuga sobre el agar y la placa de múltiples pocillos se cerró con otra placa que también contenía agar. Después de 7 días, el compuesto fue absorbido por las raíces y la lechuga creció en la placa usada como tapa. Las hojas de lechuga luego se cortaron en la placa usada como tapa. Se pipetearon huevos de Spodoptera a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante húmedo con gel y la placa usada como tapa se tapó con el mismo. Se evaluó la mortalidad, el efecto anti-alimentación y la inhibición del crecimiento en las muestras en comparación con muestras no tratadas 6 días luego de la infestación.

20 Los siguientes compuestos tuvieron un efecto de al menos 80% en al menos una de las tres categorías (mortalidad, anti-alimentación o inhibición del crecimiento) a una tasa de prueba de 12.5 ppm:

P11, P12, P13, P14, P15, P6, P5, P4 y P1.

Ejemplo B19: Spodoptera littoralis (rosquilla negra)

25 Los compuestos se aplicaron mediante pipeta a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO en placas de 24 pocillos mezcladas con agar. Se colocaron semillas de lechuga sobre el agar y la placa de múltiples pocillos se cerró con otra placa que también contenía agar. Después de 7 días, el compuesto fue absorbido por las raíces y la lechuga creció en la placa usada como tapa. Las hojas de lechuga luego se cortaron en la placa usada como tapa. Se pipetearon huevos de Spodoptera a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante húmedo con gel y la placa usada como tapa se tapó con el mismo. El efecto anti-alimentación se evaluó en las muestras en comparación con las muestras sin tratar 6 días después de la infestación.

30 Los siguientes compuestos tuvieron un efecto de al menos 80% en la anti-alimentación a una tasa de prueba de 12.5 ppm:

P11, P12, P13, P14, P15, P6, P5, P4 y P1.

Ejemplo B20: Spodoptera littoralis (rosquilla negra)

35 Los compuestos se aplicaron mediante pipeta a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO en placas de 24 pocillos mezcladas con agar. Se colocaron semillas de lechuga sobre el agar y la placa de múltiples pocillos se cerró con otra placa que también contenía agar. Después de 7 días, el compuesto fue absorbido por las raíces y la lechuga creció en la placa usada como tapa. Las hojas de lechuga luego se cortaron en la placa usada como tapa. Se pipetearon huevos de Spodoptera a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante húmedo con gel y la placa usada como tapa se tapó con el mismo. Seis días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

40 Los siguientes compuestos tuvieron un efecto de al menos 80% en la mortalidad a una tasa de prueba de 12.5 ppm:

P11, P12, P13, P14, P15, P6, P5, P4 y P1.

Ejemplo B21: Tetranychus urticae (arañuela roja común):

45 Se pulverizaron discos de hojas guisante sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones de prueba acuosas preparadas a partir de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de edades variadas. Se evaluaron las muestras para determinar la mortalidad en una población variada (etapas móviles) 8 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

50 P13 y P14.

Ejemplo B22: Thrips tabaci (trips de la cebolla)

5 Se colocaron discos de hojas de girasol sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones de prueba acuosas a una tasa de aplicación de soluciones concentradas de 10.000 ppm de DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de trips de distintas edades. Seis días después de la infestación, las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad.

El siguiente compuesto resultó en una inhibición de la mortalidad de al menos 80% a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P13.

Ejemplo B23: Aedes aegypti (mosquito de la fiebre amarilla):

10 Las soluciones de la prueba, en una tasa de aplicación de 200ppm en etanol, se aplicaron a placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez que los depósitos estuvieron secos se agregaron cinco hembras adultas de *Aedes aegypti* de dos a cinco días de edad a cada pocillo y se preservaron con una solución de sacarosa al 10% en un tapón de lana 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.

15 Los siguientes compuestos proporcionaron un control de al menos 80% de *Aedes aegypti* después de 48h y/o 24h:

P9, P12, P13, P14, P16, P6, P4, P1 y P2.

Ejemplo B24: Anopheles stephensi (mosquito de la malaria de la India):

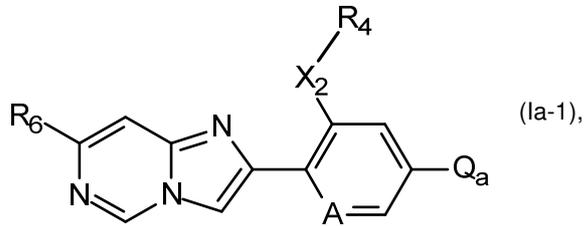
20 Se aplicaron las soluciones de ensayo, con una tasa de aplicación de 200 ppm en etanol, a placas de cultivo tisular de 12 pocillos. Una vez que los depósitos estuvieron secos se agregaron cinco hembras adultas de *Anopheles stephensi* de dos a cinco días de edad a cada pocillo y se preservaron con una solución de sacarosa al 10% en un tapón de lana 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 proporcionaron un control de al menos 80% de *Anopheles stephensi* después de 48h y/o 24h:

25 P13, P14, P16, P6, P4 y P1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia-1



5 en donde

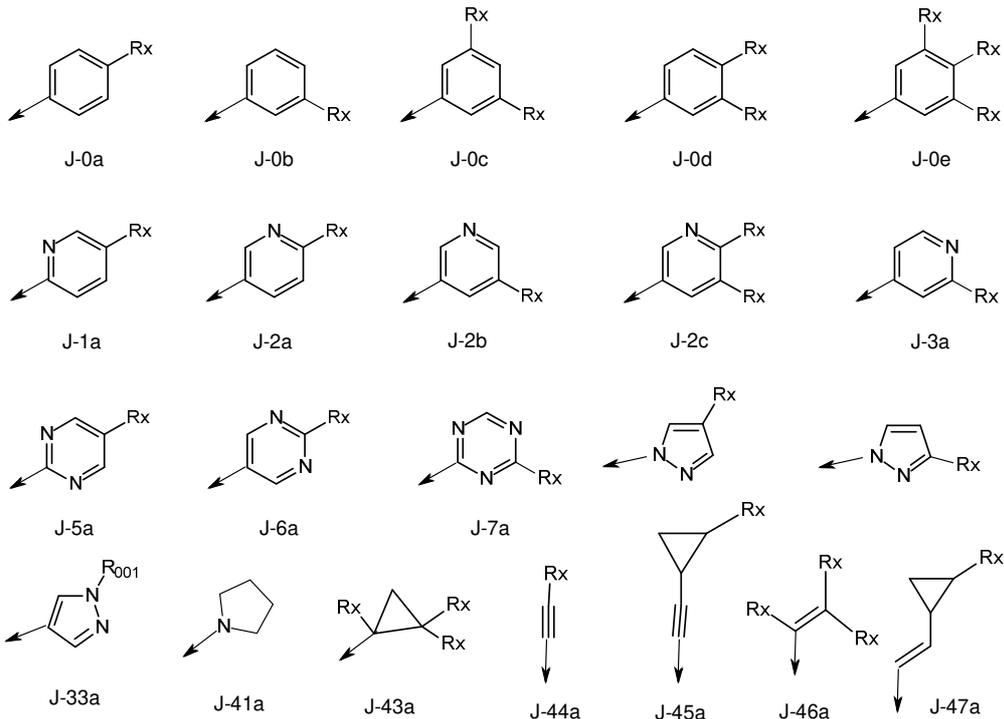
A es CH o N;

X₂ es S o SO₂;

R₄ es alquiloC₁-C₄;

R₆ es haloalquiloC₁-C₄; y

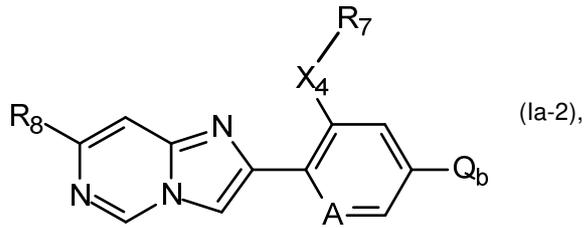
10 Q_a se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



en donde cada Rx se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, alquilsulfaniloC₁-C₄, alquilC₁-C₄sulfino, alquilC₁-C₄sulfonilo, -C(O)alquiloC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfino, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄, y R₀₀₁ es hidrógeno o alquiloC₁-C₂; o sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable de un compuesto de fórmula (Ia-1).

15

2. Un compuesto de fórmula Ia-2



en donde

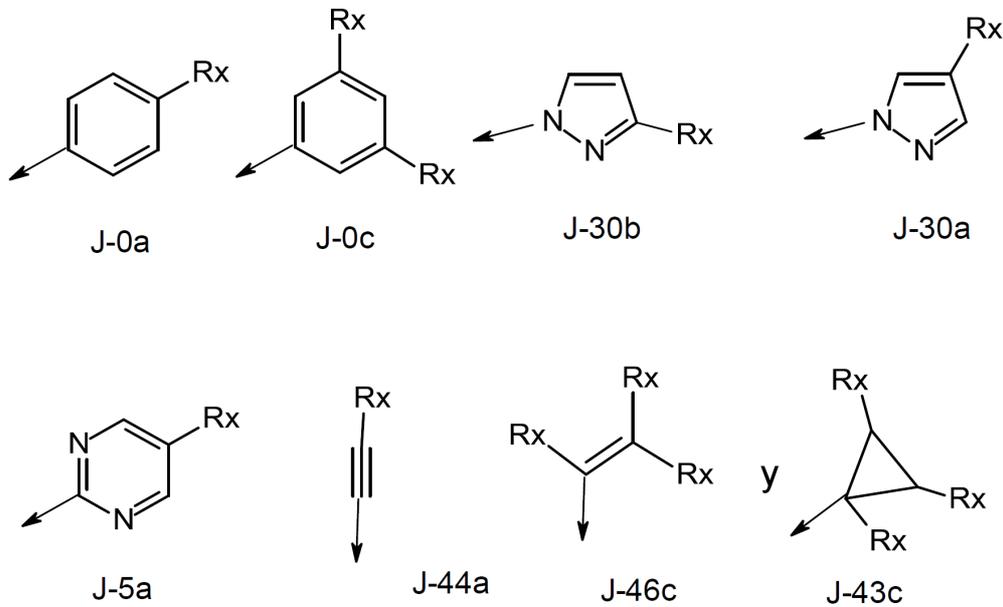
A es CH o N;

X₄ es SO₂;

5 R₇ es alquiloC₁-C₄;

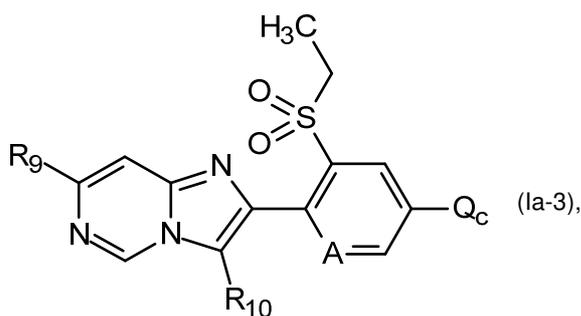
R₈ es haloalquiloC₁-C₄; y

Q_b se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



10 en donde cada Rx se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, haloalcoxiC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄, alquilsulfaniloC₁-C₄, alquilC₁-C₄sulfinilo, alquilC₁-C₄sulfonilo, -C(O)alquiloC₁-C₄, haloalquilsulfaniloC₁-C₄, haloalquilC₁-C₄sulfinilo, haloalquilC₁-C₄sulfonilo y -C(O)haloalquiloC₁-C₄; o sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable de un compuesto de fórmula (la-2).

3. Un compuesto de fórmula la-3

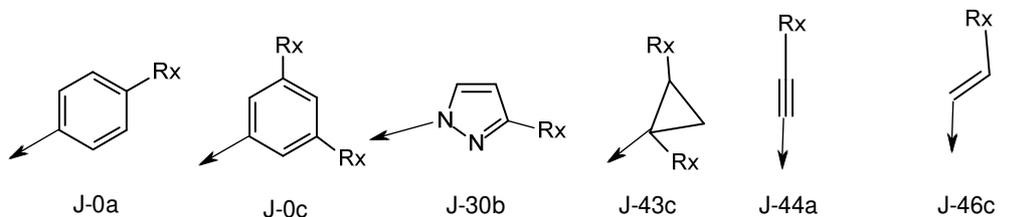


en donde

A es CH o N;

R₉ es haloalquilo C₁-C₄;

R₁₀ es hidrógeno o alquiloC₁-C₂ y Q_c se selecciona del grupo que consiste en los sustituyentes



en donde Rx se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁-C₄, haloalquiloC₁-C₄, alcoxiC₁-C₄ y haloalcoxiC₁-C₄; preferiblemente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, haloalquiloC₁-C₄ y halógeno; o sal, estereoisómero, enantiómero, tautómero o N-óxido agroquímicamente aceptable de un compuesto de fórmula (Ia-3).

- 10 4. Una composición plaguicida, la cual comprende al menos un compuesto de fórmula Ia-1, Ia-2 o Ia-3 de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3 o, cuando proceda, un tautómero de este, en cada caso en forma libre o en forma salina que se pueda utilizar agroquímicamente, como principio activo y al menos un auxiliar.
- 15 5. Un método para controlar plagas, el cual comprende aplicar una composición de acuerdo con la reivindicación 4 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.
6. Un método para la protección de material de propagación vegetal del ataque de plagas que comprende tratar el material de propagación o el sitio, en donde el material de propagación está plantado, con una composición de acuerdo con la reivindicación 4.