



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 292**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
C07H 13/02 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786613 .5**
96 Fecha de presentación : **08.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2054427**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Derivados de avermectina.**

30 Prioridad: **17.08.2006 DE 10 2006 038 632**
16.02.2007 DE 10 2007 007 750

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

73 Titular/es: **Bayer Cropscience AG.**
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es: **Jeschke, Peter;**
Karig, Gunter;
Velten, Robert;
Fischer, Reiner;
Malsam, Olga;
Gorgens, Ulrich;
Arnold, Christian;
Sanwald, Erich;
Harder, Achim y
Turberg, Andreas

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 347 292 T3

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

DESCRIPCIÓN

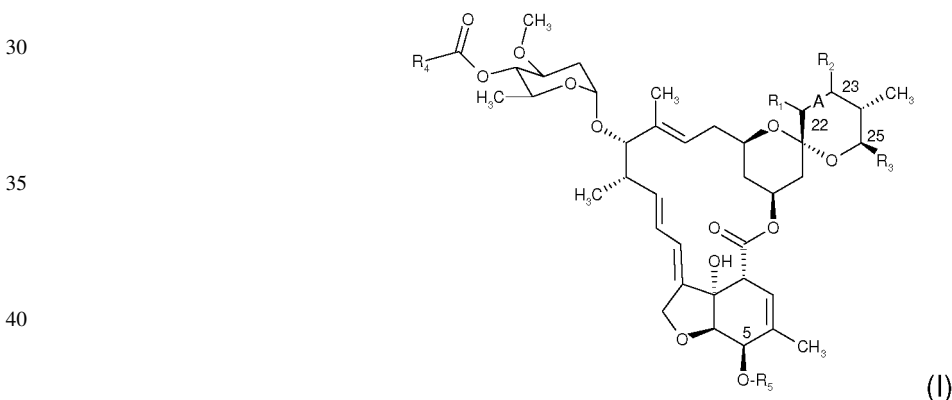
Derivados de avermectina.

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de avermectina, procedimientos para su preparación y su uso para combatir parásitos animales, sobre todo artrópodos, especialmente insectos en veterinaria, higiene, agricultura, bosques y protección de materiales así como a agentes para combatir parásitos que contienen derivados de avermectina. Además la presente solicitud se refiere al uso de nuevos derivados de avermectina como parasiticidas contra helmintos, nematodos y trematodos en animales, así como endo- y ectoparasiticidas que contienen derivados de avermectina.

10 Ya se conocen determinados derivados de avermectina A1a como insecticidas o parasiticidas, por ejemplo, la 4'-O-(4-amino-1,4-dioxobutil)-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-5-O-demetil-22,23-dihidro-avermectina A1a (R. A. Dybas, A. S. J. Green, British Crop Protection Conference-Pests and Dis., Proc. (1984), 3, 947-54) como insecticida, la 4'-O-acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-5-O-demetil- y la 4'-O-(4-cloro-benzoil)-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-5-O-demetil-avermectina A1a (documentos US 4.201.861, JP 54-06197) como insecticidas y parasiticidas y la 4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-5-O-demetil-25-de(1-metil-propil)-22,23-dihidro-25-(1-metil-etil)-avermectina A1a (documento EP 2 350 85 A1) así como la 4'-O-acetil-25-ciclohexil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexo-piranosil)-5-O-demetil-25-de(1-metilpropil)-22,23-dihidro-avermectina A1a (documentos US 5.981.500 A, WO 94/15944 A1) como parasiticidas, especialmente endo- y ectoparasiticidas.

25 Sin embargo, el efecto de estos compuestos conocidos previamente no es en todos los aspectos completamente satisfactorio. Especialmente en cantidades de aplicación y concentraciones bajas aparece en todos los ámbitos de uso la necesidad de compuestos de acción efectiva. Por tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que muestren un efecto sobresaliente contra plagas animales y parásitos.

Se han encontrado ahora nuevos derivados de avermectina de fórmula (I),



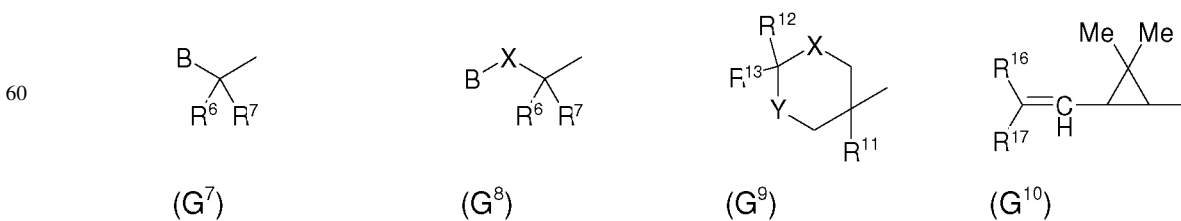
45 en la que

la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ representa $-HC=CH-$, $-H_2C-CH(OH)-$ o $-H_2C-CH_2-$,

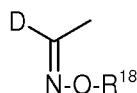
50 R^3 representa sec-butilo, iso-propilo o ciclohexilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o alquil C_{1-4} -carbonilo, y

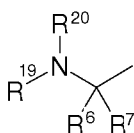
55 R^4 representa alquilo C_{2-6} eventualmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} -, alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo C_{1-4} -, arilo, aril-alquilo C_{1-4} -, hetarilo, hetaril-alquilo C_{1-4} -, heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} ,



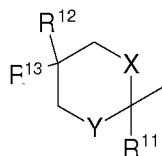
ES 2 347 292 T3



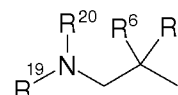
(G¹¹)



(G¹²)



(G¹³)



(G¹⁴)

o representa un resto seleccionado de los restos (G⁷) a (G¹⁴)

en los que

B representa arilo eventualmente sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, cicloalquilo, heterociclilo, hetarilo o NR¹⁹R²⁰,

D representa arilo eventualmente sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, cicloalquilo, heterociclilo, hetarilo o NR¹⁹R²⁰,

en donde R⁴ sin embargo no representa 4-clorofenilo (conocido de los documentos US 4,201,861 y JP 54-06197),

R⁶ representa hidrógeno, halógeno, especialmente flúor, ciano, alquilo eventualmente sustituido, alqueno, alquinilo, cicloalquilo o heterociclilo,

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, especialmente flúor, ciano, alquilo eventualmente sustituido, alqueno, alquinilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos representan un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que eventualmente está sustituido y/o eventualmente está interrumpido con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos representan un enlace *exo*-metileno eventualmente sustituido,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, halogenoalquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, halogenoalquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halogenoalquil C₁₋₄-sulfonilo, hetarilo, como piridilo o tienilo, halógeno, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, o representa un resto seleccionado de CO-OH, COO⁽⁻⁾, COO-alquilo C₁₋₆, NH-CHO, NH-CO-alcoxi C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-CO-alcoxi C₁₋₄, P(O)(OH)₂, P(O)O⁽⁻⁾₂, CO-NH₂, CS-NH₂, C(=NH)-NH₂, C(=N-OH)-NH₂, CO-NH-alquilo C₁₋₄, CO-N-(alquilo C₁₋₄)₂, CO-NH-alcoxi C₁₋₄, CO-NH-CO-alquilo C₁₋₄, CO-NH-CO-halogenoalquilo C₁₋₄, CO-NH-CO-cicloalquilo C₃₋₇, CO-NH-CO-alcoxi C₁₋₄, CO-NH-CO-(aril-alquiloxi C₁₋₂), SO₂-OH, SO₂-O⁽⁻⁾, SO₂-NH₂, SO₂-NH-alquilo C₁₋₄, SO₂-N-(alquilo C₁₋₄)₂, CO-NH-SO₂-NH-alquilo C₁₋₄, CO-NH-SO₂-N-di(alquilo C₁₋₄), CO-O-alquilo C₁₋₆,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halógeno, nitro, ciano, formilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, arilo eventualmente sustituido, hetarilo eventualmente sustituido o heterociclilo eventualmente sustituido,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo,

R¹¹ representa hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido,

R¹² y R¹³ representan independientemente uno de otro hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-amino, di-(alquil C₁₋₆)-amino, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, hetaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄ o hetarilo,

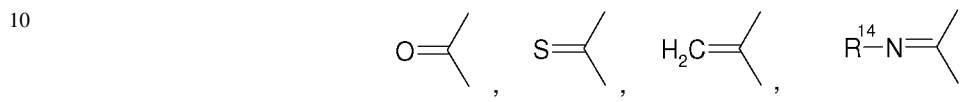
o

ES 2 347 292 T3

R¹² y R¹³ junto con el átomo al que están unidos representan un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros eventualmente sustituido, que puede estar interrumpido eventualmente con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo,

5 o

R¹² y R¹³ junto con el átomo al que están unidos representan



15 X representa oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo o N-R¹⁴, en la que R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido,

20 Y representa oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo o N-R¹⁵, en la que R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido,

R¹⁶ representa metilo, cloro, bromo o trifluorometilo,

25 R¹⁷ representa metilo, cloro o bromo,

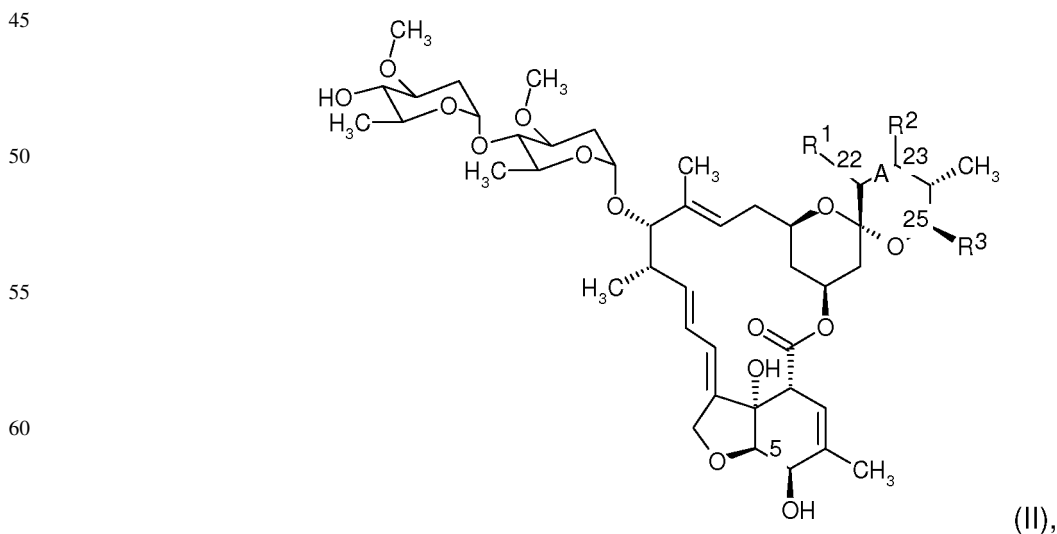
R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ o hetaril-alquilo C₁₋₄,

30 R¹⁹ y R²⁰ representa independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbamoilo, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, aril-alquilo C₁₋₄, hetaril-alquilo C₁₋₄,

o

35 R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representa un grupo amino cíclico, o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está interrumpido eventualmente con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo y/o que está sustituido eventualmente con al menos uno, especialmente 1, 2, 3 ó 4 restos como se define en R⁸, R⁹ y R¹⁰.

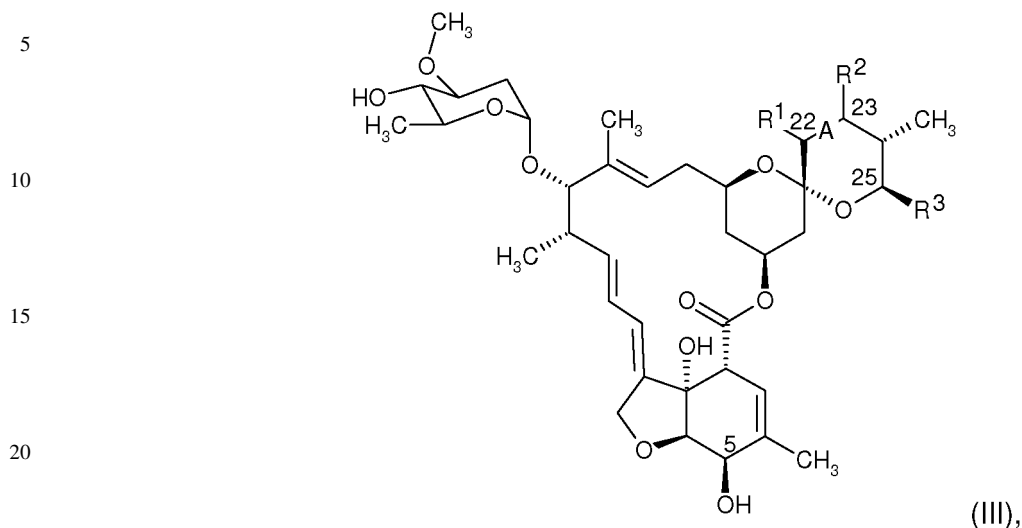
40 Se ha encontrado además el procedimiento de preparación descrito a continuación mediante el que se obtienen derivados de avermectina de fórmula (I) según la invención, en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que la agrupación -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- y R³ tienen el significado anteriormente citado,

ES 2 347 292 T3

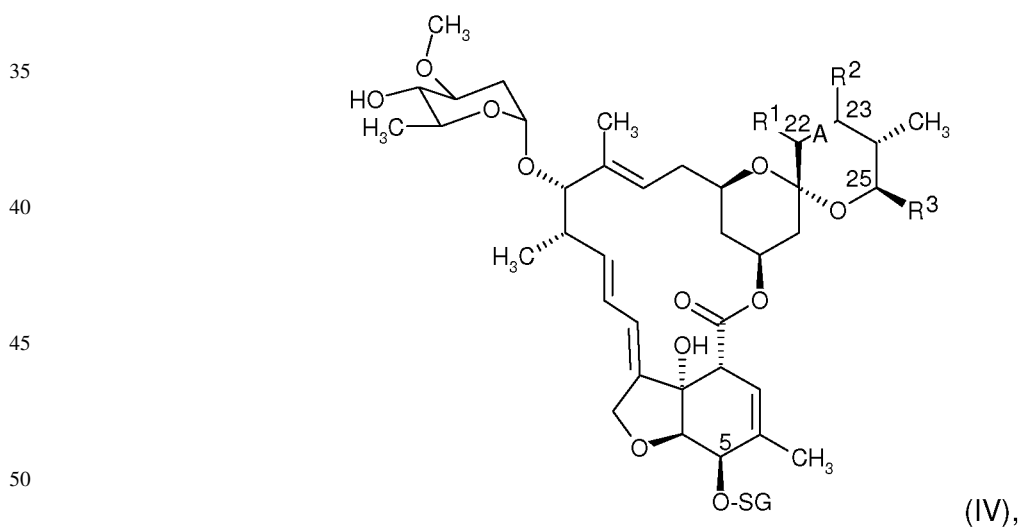
en una *primera etapa de reacción* en presencia de un diluyente y en presencia de un coadyuvante de reacción ácido dando los compuestos correspondientes de fórmula (III)



25 en la que

la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ y R^3 tienen el significado anteriormente citado,

30 y éstos se transforman luego en una *segunda etapa de reacción* en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico con grupos protectores adecuados en lactonas macrocíclicas de fórmula (IV)



55 en la que

la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ y R^3 tienen el significado anteriormente citado, y

SG representa un resto de grupo protector adecuado,

60 y éstas se hacen reaccionar luego en una *tercera etapa de reacción* eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico con compuestos de fórmula (V)

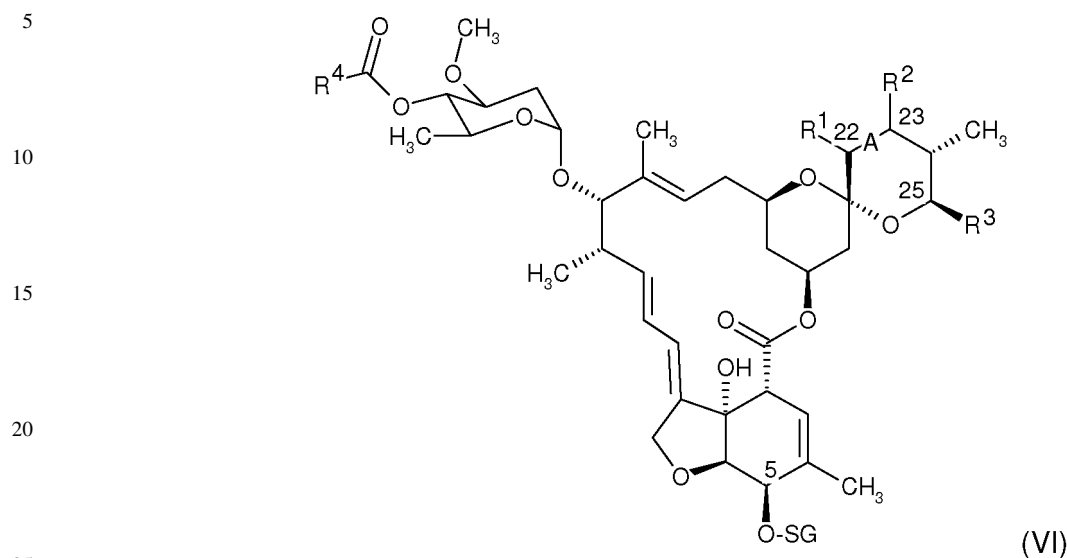


65 en la que

R^4 tiene el significado anteriormente citado, y

ES 2 347 292 T3

LG representa un grupo saliente (Leaving Group) nucleófilo generado eventualmente *in-situ*, dando compuestos de fórmula (VI),



en la que la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ y R^3 tienen el significado anteriormente citado, y

SG representa un resto de grupo protector adecuado,

y éstos reaccionan luego en una *cuarta etapa de reacción* en las condiciones de reacción de un desbloqueo de grupos protectores eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción ácido o básico adecuado.

Según la invención se entiende por alquilo un alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6, especialmente 1 a 4, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Entre los alquilemos se prefieren especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Según la invención se entiende por alqueniilo un alqueniilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, vinilo, 2-propeniilo, 2-buteniilo, 3-buteniilo, 1-metil-2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 2-penteniilo, 3-penteniilo, 4-penteniilo, 1-metil-2-buteniilo, 2-metil-2-buteniilo, 3-metil-2-buteniilo, 1-metil-3-buteniilo, 2-metil-3-buteniilo, 3-metil-3-buteniilo, 1,1-dimetil-2-propeniilo, 1,2-dimetil-2-propeniilo, 1-etil-2-propeniilo, 2-hexeniilo, 3-hexeniilo, 4-hexeniilo, 5-hexeniilo, 1-metil-2-penteniilo, 2-metil-2-penteniilo, 3-metil-2-penteniilo, 4-metil-2-penteniilo, 3-metil-3-penteniilo, 4-metil-3-penteniilo, 1-metil-4-penteniilo, 2-metil-4-penteniilo, 3-metil-4-penteniilo, 4-metil-4-penteniilo, 1,1-dimetil-2-buteniilo, 1,1-dimetil-3-buteniilo, 1,2-dimetil-2-buteniilo, 1,2-dimetil-3-buteniilo, 1,3-dimetil-2-buteniilo, 2,2-dimetil-3-buteniilo, 2,3-dimetil-2-buteniilo, 2,3-dimetil-3-buteniilo, 1-etil-2-buteniilo, 1-etil-3-buteniilo, 2-etil-2-buteniilo, 2-etil-3-buteniilo, 1,1,2-trimetil-2-propeniilo, 1-etil-1-metil-2-propeniilo y 1-etil-2-metil-2-propeniilo. Entre los alqueniilos se prefieren 2-propeniilo, 2-buteniilo o 1-metil-2-propeniilo.

Según la invención se entiende por alquinilo un alquinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 2 a 6, especialmente 3 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo. Entre los alquinilos se prefieren especialmente etinilo, 2-propinilo o 2-butinilo.

Según la invención se entiende por cicloalquilo, cicloalquilo mono-, bi- y tricíclico, preferiblemente con 3 a 10 átomos de carbono, especialmente 3, 5 ó 7 átomos de carbono como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2/02/01]heptilo, biciclo[2/02/02]octilo y adamantilo. Entre los cicloalquilos se citan especialmente ciclopropilo y ciclobutilo.

ES 2 347 292 T3

Según la invención se entiende por halogenocicloalquilo, halogenocicloalquilo mono, bi y tricíclico, preferiblemente con 3 a 10 átomos de carbono, especialmente 3, 5 ó 7 átomos de carbono como, por ejemplo, 1-fluoro-ciclopropilo, 2-fluoro-ciclopropilo o 1-fluoro-ciclobutilo. Según la invención un halogenoalquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente de 1 a 2 átomos de carbono preferiblemente con 1 a 9, especialmente 1 a 5 átomos de halógeno iguales o distintos. Se prefieren flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro. A modo de ejemplo son de citar trifluorometilo, triclorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo y pentafluoro-terc-butilo. Entre los halogenoalquilos se prefieren difluorometilo, trifluorometilo o 2,2-difluoroetilo.

Según la invención se entiende por alcoxi un alcoxi de cadena lineal o ramificada preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Según la invención se entiende por halogenoalcoxi un halogenoalcoxi de cadena lineal o ramificada preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, difluorometoxi, trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxi.

Según la invención se entiende por alcoxialcoxi un alcoxialcoxi de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, metoxi-n-propoxi y etoxiisopropoxi.

Según la invención se entiende por halogenoalcoxi un halogenoalcoxi de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-fluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxi.

Según la invención se entiende por alcoxialcoxialcoxi un alcoxialcoxialcoxi de cadena lineal o ramificada preferiblemente con 3 a 6 átomos de carbono, especialmente 3 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metoximetoxietoxi, metoxietoxietoxi y metoxietoxi-n-propoxi.

Según la invención se entiende por alquiltio un alquiltio de cadena lineal o ramificada preferiblemente, con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio.

Según la invención se entiende por alquilsulfinilo un alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo y terc-butilsulfinilo.

Según la invención se entiende por alquilsulfonilo un alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Según la invención se entiende por halogenoalquiltio un halogenoalquiltio de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, difluorometiltio, trifluorometiltio, triclorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio.

Según la invención se entiende por halogenoalquilsulfinilo un halogenoalquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, triclorometilsulfinilo, clorodifluorometilsulfinilo, 1-fluoroetilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfinilo.

Según la invención se entiende por halogenoalquilsulfonilo un halogenoalquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, triclorometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo.

Según la invención se entiende por alquilcarbonilo un alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Según la invención se entiende por cicloalquilcarbonilo eventualmente sustituido un cicloalquilcarbonilo mono-, bi- y tricíclico, preferiblemente con 3 a 10 átomos de carbono, especialmente 3, 5 ó 7 átomos de carbono en la parte cicloalquilo. Se citan a modo de ejemplo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, biciclo[2/02/01]heptilcarbonilo, biciclo[2/02/02]octilcarbonilo y adamantilcarbonilo.

ES 2 347 292 T3

Según la invención se entiende por alcoxicarbonilo un alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono en la parte alcoxi. Se citan a modo de ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

5

Arilo representa según la invención, por ejemplo, un resto aromático de uno, dos o varios núcleos como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fluorenilo. Entre los arilos se prefiere fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

10

Según la invención arilalquilo eventualmente sustituido significa un arilalquilo sustituido eventualmente en el arilo y/o alquilo, en donde la parte arilo presenta preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, como fenilo o naftilo, especialmente 6 átomos de carbono, como fenilo, y la parte alquilo preferiblemente 1 a 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y puede ser de cadena lineal o ramificada. Entre los arilalquilos se prefiere bencilo y 1-feniletilo.

15

Según la invención se entiende por hetarilo anillos de 5 a 7 miembros, preferiblemente con 1 a 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales o distintos, a saber, oxígeno, azufre o nitrógeno u otros átomos adecuados. Hetarilos preferidos son furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilo, azequinilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilo, oxepinilo, tiepinilo, 1,2,4-triazolonilo y 1,2,4-diazepinilo.

20

Según la invención se entiende por hetarilalquilo anillos de 5 a 7 miembros preferiblemente con 1 a 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales o distintos. Heteroarilalquilos preferidos son furilmetilo, tienilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilmetilo, azequinilmetilo, pirrolilmetilo, piridilmetilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilmetilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilmetilo, oxepinilmetilo, tiepinilmetilo y 1,2,4-diazepinilmetilo.

25

Según la invención se entiende por heterociclilo anillos monocíclicos de 3 a 7 miembros saturados o parcialmente insaturados, preferiblemente con 1 a 3, especialmente 1 ó 2 heteroátomos iguales o distintos, a saber, oxígeno, azufre o nitrógeno u otros átomos adecuados o sistemas de anillo bicíclicos saturados o parcialmente saturados, constituidos por 8 a 14 átomos, que contienen bien en un anillo o bien en ambos anillos independientemente uno de otro de 1 a 5 heteroátomos iguales o distintos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno. Son heterociclilos preferidos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropirano, tetrahidropirano, dioxanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, dioxolanilo, dioxolilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, oxetanilo, oxiranilo, azetidino, aziridinilo, oxazetidino, oxaziridinilo, oxazepanilo, oxazinano, azequinilo, pirrolidinonilo, pirrolidindionilo, morfolinonilo, piperazinonilo y oxepanilo.

30

Los grupos según la invención citados previamente y los restos en las fórmulas generales están eventualmente sustituidos, presentando éstos al menos uno, preferiblemente 1 a 3, con especial preferencia 1 a 2 sustituyentes iguales o distintos. Se puede plantear la presencia de dos sustituyentes iguales o distintos en el mismo átomo.

40

Como sustituyentes se indican a modo de ejemplo y simultáneamente preferiblemente:

45

alquilo preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, con especial preferencia 1 a 2 átomos de carbono; alcoxi preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, con especial preferencia 1 a 2 átomos de carbono; alquiltio preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio, con especial preferencia 1 a 2 átomos de carbono; halogenoalquilo preferiblemente con 1 a 5 átomos de halógeno, especialmente 1 a 3 átomos de halógeno, en donde los átomos de halógeno son iguales o distintos y como átomos de halógeno, preferiblemente, flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro, como difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo; hidroxilo; halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo y yodo, especialmente flúor y cloro; ciano; nitro; amino; monoalquil- y dialquilamino, preferiblemente cada grupo de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, como metilamino, metiletilamino, dimetilamino, n-propilamino, isopropilamino, metil-n-butilamino con especial preferencia 1 ó 2 átomos de carbono; restos alquilcarbonilo como metilcarbonilo; alcoxicarbonilo preferiblemente con 2 a 4 átomos de carbono, especialmente 2 a 3 átomos de carbono como metoxicarbonilo y etoxicarbonilo; alquilsulfinilo con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono; halogenoalquilsulfinilo con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno como trifluorometilsulfinilo; halogenoalquilsulfonilo con 1 a 4, especialmente 1 a 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno como trifluorometilsulfonilo, perfluoro-n-butilsulfonilo, perfluoroisobutilsulfonilo; arilsulfonilo preferiblemente con 6 ó 10 átomos de carbono de arilo como fenilsulfonilo; acilo, arilo, ariloxi, que pueden portar por su parte uno de los sustituyentes anteriormente citados así como el resto formimino (-HC=N-O-alquilo).

60

65

Según la invención grupos mono- o dialquilamino presentan un alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono y eventualmente están sustituidos. A modo de ejemplo para grupos mono- o dialquilamino sustituidos son de citar metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino o dibutilamino.

ES 2 347 292 T3

Según la invención el grupo alcoxilquilo presenta en grupos mono- o dialcoxilquilamino según la invención un alquilo de cadena lineal o ramificada, preferiblemente con 2 a 6, especialmente 2 a 4 átomos de carbono. Grupos mono- o dialcoxilquilamino son, por ejemplo, metoximetilamino, metoxietilamino, di-(metoximetil)-amino o di-(metoxietil)-amino.

5

Como grupos amino cíclicos adecuados según la invención se tienen en cuenta sistemas de anillo saturados y/o insaturados, aromáticos o alifáticos con al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo, que pueden ser un sistema de anillo o varios sistemas de anillo condensados, y eventualmente contienen otros heteroátomos como, por ejemplo, uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los grupos amino cíclicos según la invención pueden presentar o significar también al menos un anillo espiro o sistema de anillo con puente. El número de átomos que forman grupos amino cíclicos no está limitado, por ejemplo, se componen en el caso de un sistema de un anillo de 3 a 8 átomos, y en el caso de un sistema de dos anillos de 7 a 11 átomos.

15

Grupos amino cíclicos según la invención con grupos monocíclicos saturados e insaturados con un átomo de nitrógeno como heteroátomo son, por ejemplo, 1-azetidino, pirrolidino, 2-pirrolidin-1-ilo, 1-pirrolilo, piperidino, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, homopiperidinilo; grupos amino cíclicos según la invención con grupos monocíclicos saturados o insaturados con al menos dos átomos de nitrógeno como heteroátomos son, por ejemplo, 1-imidazolidinilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, 1-triazolilo, 1-tetrazolilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1,2-dihidro-piperazin-1-ilo, 1,2-dihidro-pirimidin-1-ilo, perhidropirimidin-1-ilo, 1,4-diazacicloheptan-1-ilo; grupos amino cíclicos según la invención con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno o dos átomos de oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno como heteroátomos son, por ejemplo, oxazolidin-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, isoxazol-2-ilo, 1,2,3-oxadiazin-2-ilo, morfolino; grupos amino cíclicos según la invención con grupos monocíclicos saturados e insaturados con uno a tres átomos de nitrógeno y uno a dos átomos de azufre como heteroátomos son, por ejemplo, tiazolidin-3-ilo, isotiazolin-2-ilo, tiomorfolino, o dioxotiomorfolino; grupos amino cíclicos según la invención con grupos cíclicos condensados saturados e insaturados son, por ejemplo, indol-1-ilo, 1,2-dihidrobencimidazol-1-ilo, perhidropirrolol[1,2-a]pirazin-2-ilo; grupos amino cíclicos según la invención con grupos espirocíclicos es, por ejemplo, 2-azaespiro[4,5]decan-2-ilo; grupos amino cíclicos según la invención con grupos heterocíclicos con puente es, por ejemplo, 2-azabíciclo[2,2,1]heptan-7-ilo.

25

Además se ha encontrado que los compuestos según la invención de fórmula (I) poseen propiedades biológicas fuertemente remarcadas y sobre todo son adecuados para combatir parásitos animales especialmente de insectos, arácnidos y nemátodos, que aparecen en la agricultura, en los bosques, en la protección de provisiones y materiales así como en el sector de la higiene. Además de esto los compuestos según la invención de fórmula (I) son igualmente adecuados para combatir endo- y ectoparásitos en veterinaria.

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse eventualmente en función del tipo de sustituyentes como isómeros geométricos y/o ópticamente activos o mezclas isoméricas correspondientes en distinta composición. Por tanto la invención se refiere tanto a isómeros puros como también a las mezclas isoméricas.

35

Los compuestos según la invención se definen con la fórmula general (I).
Se aclaran a continuación grupos, agrupaciones, sustituyentes e intervalos preferidos de los restos indicados en las fórmulas citadas anteriormente y en lo sucesivo.

40

Preferiblemente la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ representa $-HC=CH-$ o $-H_2C-CH_2-$,
 R^3 representa sec-butilo o iso-propilo, R^5 representa hidrógeno y

45

R^4 representa alquilo C_{2-6} eventualmente sustituido, halogenoalquilo C_{1-6} , especialmente 2,2,2-trifluoroetilo o 1-fluoro-etilo; cicloalquilo C_{3-6} , especialmente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, ciclobutilo o ciclo-pentilo; cicloalqueno C_{3-6} , especialmente ciclo-pentenilo; halogenocicloalquilo C_{3-6} , especialmente 2,2-dicloro-ciclopropilo o 1-fluoro-ciclopropilo; cicloalquilalquilo C_{1-4} ; aminoalquilo C_{1-4} , especialmente aminometilo, aminoetilo, aminopropilo o aminobutilo; alquil C_{1-6} -amino-alquilo C_{1-4} , especialmente N-metilamino-metilo, N-metilamino-etilo, N-metilamino-propilo, N-metilamino-butilo; di-(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-4} , especialmente N,N-dimetilamino-metilo, N,N-dimetilamino-etilo, N,N-dimetilamino-propilo, N,N-dimetilamino-butilo, N-etil-N-propilamino-metilo, N-etil-N-propilamino-etilo; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , especialmente metoxi-etilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo; arilo, especialmente fenilo, en donde se excluye 4-clorofenilo (conocido de los documentos US 4.201.861, JP 54-06197); aril-alquilo C_{1-4} , especialmente bencilo o fenetilo; heterociclilo, especialmente 2-oxo-pirrolidinilo o pirrolidinilo; heterociclilmetilo, especialmente N-(2,5-dioxo-pirrolidinil)-metilo, 2-oxo-piperazinilmetilo, piperidinilmetilo, N-(3-oxo-morfolinil)-metilo; hetarilo, especialmente piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo; hetaril-alquilo C_{1-4} , especialmente piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, tiazolilmetilo, triazolilmetilo, pirazolilmetilo, pirrolilmetilo, furilmetilo, tienilmetilo, triazolinonmetilo, oxadiazolilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo; en donde los sustituyentes se seleccionan de flúor, cloro, bromo o yodo, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C_{3-6} , especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo o ciclohexilo, cicloalcoxi C_{3-6} , especialmente ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclo-pentoxi o ciclohexoxi, cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-2} , especialmente ciclopropilmetoxi o ciclopropiletoxi halogenoalquilo C_{1-4} , especialmente trifluorometilo, amino, hidroxilo, nitro, ciano, SO_2OH , $COOH$, formilo, alcoxi C_{1-4} , especialmente metoxi, etoxi, isopropoxi, alquilen C_{1-2} -dioxo, especialmente metilendioxi o etilendioxi, alquilenoxi, especialmente $-H_2C=C$

50

55

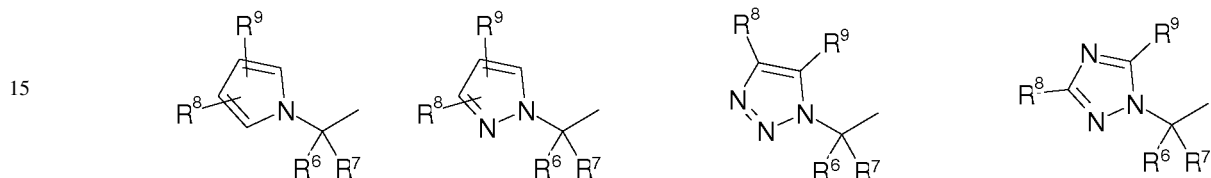
60

65

ES 2 347 292 T3

5 (CH₃)-O-, halogenoalquilandioxi, halogenoalcoxi C₁₋₄, especialmente trifluorometoxi, difluorometoxi, tetrafluoroeto-
 xi, alquil C₁₋₄-tio, especialmente metiltio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, especialmente metilsulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, es-
 pecialmente metilsulfonilo, halogenoalquil C₁₋₄-tio, especialmente trifluorometiltio, halogenoalquil C₁₋₄-sulfoxilo, es-
 pecialmente trifluorometilsulfoxilo, halogenoalquil C₁₋₄-sulfonilo, especialmente trifluorometilsulfonilo, alquil C₁₋₄-
 10 amino, especialmente metilamino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, especialmente *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, alquil
 C₁₋₄-carbonilo, especialmente metilcarbonilo, etilcarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, especialmente ciclopropilcar-
 bonilo, fenilcarbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, especialmente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 especialmente metoximetilo, etoximetilo, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, especialmente metoxi-etoxi-metilo, etoxi-
 etoxi-metilo o representa un resto R⁴, que se selecciona entre los restos (G⁷-1) a (G⁷-45)

10

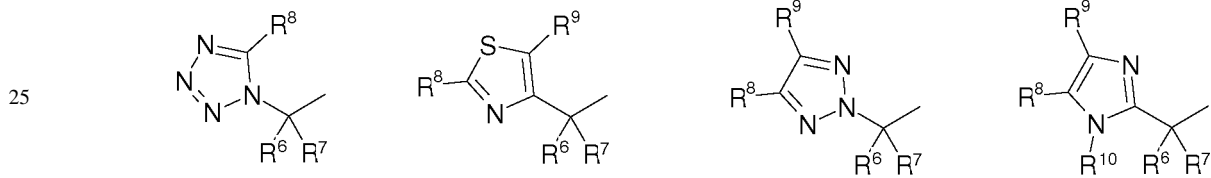


(G⁷-1)

(G⁷-2)

(G⁷-3)

(G⁷-4)

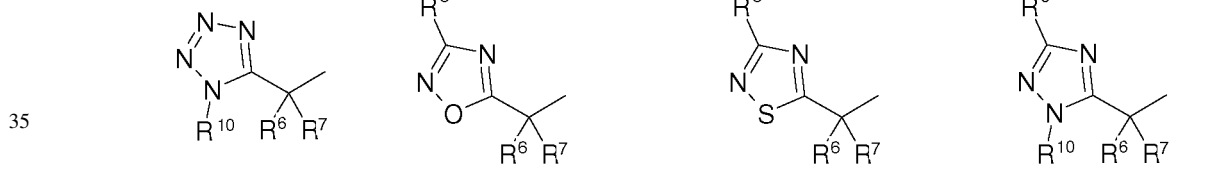


(G⁷-5)

(G⁷-6)

(G⁷-7)

(G⁷-8)

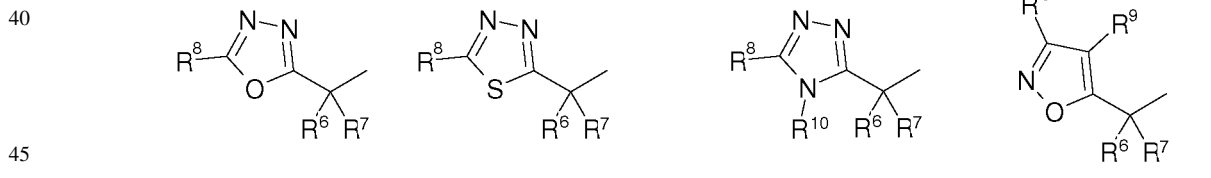


(G⁷-9)

(G⁷-10)

(G⁷-11)

(G⁷-12)

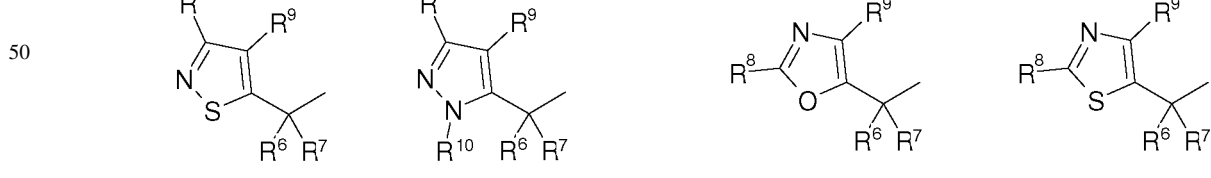


(G⁷-13)

(G⁷-14)

(G⁷-15)

(G⁷-16)



(G⁷-17)

(G⁷-18)

(G⁷-19)

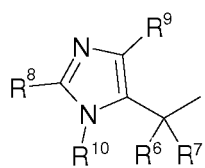
(G⁷-20)

60

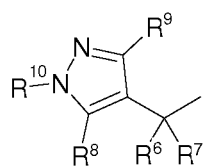
65

ES 2 347 292 T3

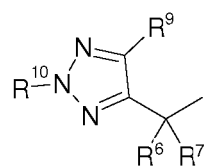
5



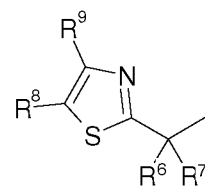
(G⁷-21)



(G⁷-22)

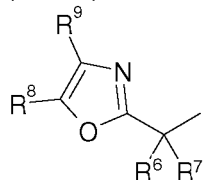


(G⁷-23)

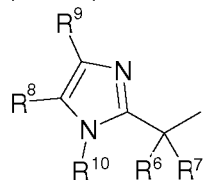


(G⁷-24)

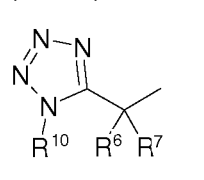
10



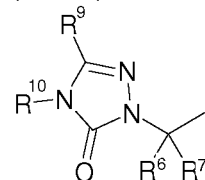
(G⁷-25)



(G⁷-26)



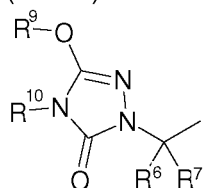
(G⁷-27)



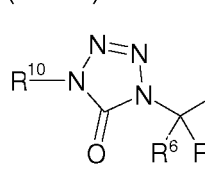
(G⁷-28)

15

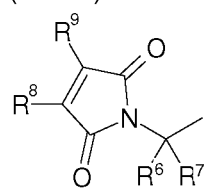
20



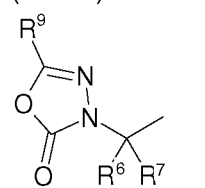
(G⁷-29)



(G⁷-30)



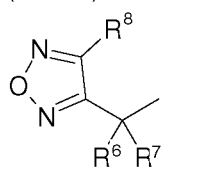
(G⁷-31)



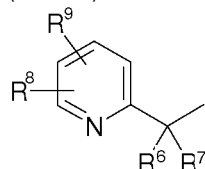
(G⁷-32)

25

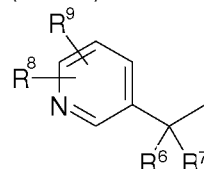
30



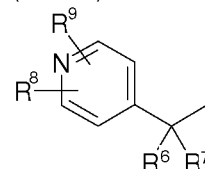
(G⁷-33)



(G⁷-34)



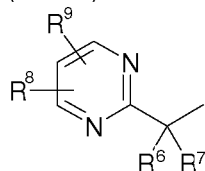
(G⁷-35)



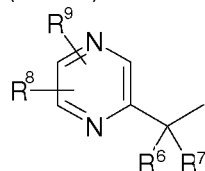
(G⁷-36)

35

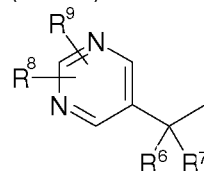
40



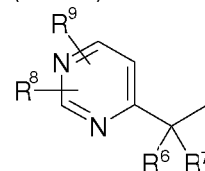
(G⁷-37)



(G⁷-38)



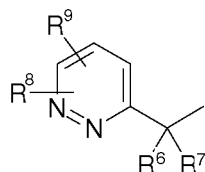
(G⁷-39)



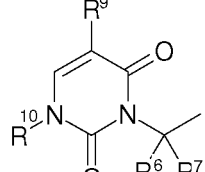
(G⁷-40)

45

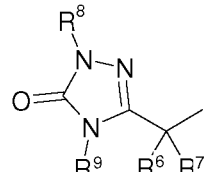
50



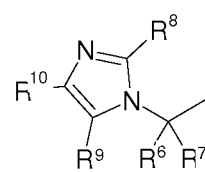
(G⁷-41)



(G⁷-42)



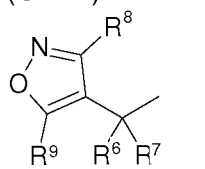
(G⁷-43)



(G⁷-44)

55

60

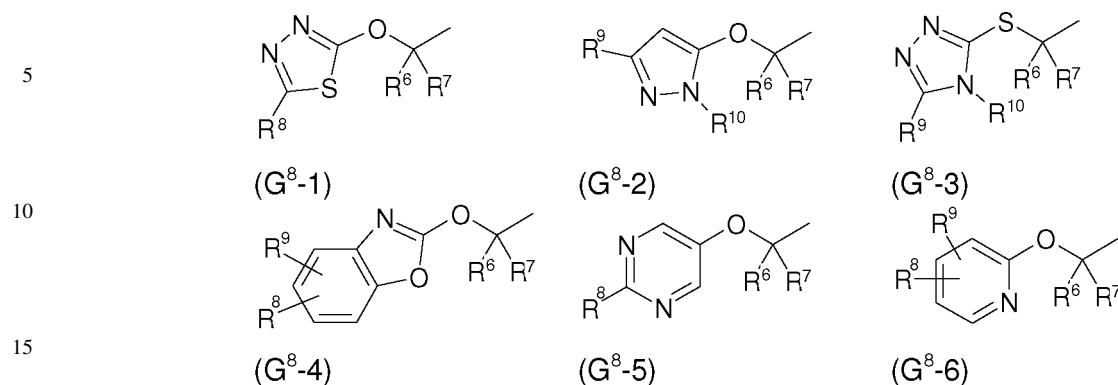


(G⁷-45)

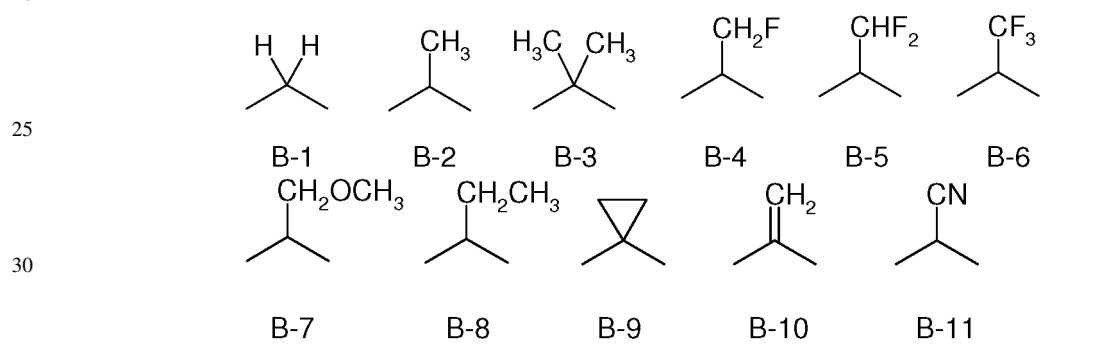
65

ES 2 347 292 T3

o representa un resto que se selecciona entre los restos (G⁸-1) a (G⁸-6)



en los que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que están unidos se selecciona de las agrupaciones (B-1) a (B-11)



35 y

R⁸ representa preferiblemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄, especialmente metilo, etilo o propilo; halogenoalquilo C₁₋₄, especialmente trifluorometilo o difluorometilo; alcoxi C₁₋₄, especialmente metoxi, etoxi; cicloalquilo C₃₋₆, especialmente ciclopropilo; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, especialmente metoxietoxi, etoxietoxi; halogenoalcoxi C₁₋₄, especialmente trifluorometoxi o difluorometoxi; alquil C₁₋₄-tio, especialmente metiltio; alquil C₁₋₄-sulfino, especialmente metilsulfino; alquil C₁₋₄-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo; halogenoalquil C₁₋₄-tio, especialmente trifluorometiltio; halogenoalquil C₁₋₄-sulfino, especialmente trifluorometilsulfino; halogenoalquil C₁₋₄-sulfonilo, especialmente trifluorometilsulfonilo; hetarilo, especialmente piridilo; halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; ciano; amino; alquil C₁₋₄-amino, especialmente metilamino, etilamino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, especialmente dimetilamino, dietilamino,

o

preferiblemente un resto del grupo CO-OH; COO⁽⁻⁾; COO- alquilo C₁₋₆; P(O)(OH)₂; P(O)O⁽⁻⁾₂; CO-NH₂; CS-NH₂; C(=NH)-NH₂; C(=N-OH)-NH₂; CO-NH-alquilo C₁₋₄, especialmente CO-NHCH₃; CO-N-(alquilo C₁₋₄)₂, especialmente CO-N(CH₃)₂; CO-NH-alcoxi C₁₋₄, especialmente CO-NHOCH₃; CO-NH-CO-alquilo C₁₋₄, especialmente CO-NH-COCH₃; CO-NH-CO-halogenoalquilo C₁₋₄, especialmente CO-NH-COCF₃; CO-NH-CO-cicloalquilo C₃₋₇, especialmente CO-NH-CO-ciclopropilo; CO-NH-CO-alcoxi C₁₋₄, especialmente CO-NH-COOCH₃; CO-NH-CO-(aril-alquil C₁₋₂-oxi), especialmente CO-NH-CO-O-bencilo; SO₂-OH, SO₂-O⁽⁻⁾; SO₂-NH₂, SO₂-NH-alquilo C₁₋₄, especialmente SO₂-NHCH₃, SO₂-N-(alquilo C₁₋₄)₂; especialmente SO₂-N(CH₃)₂; CO-NH-SO₂-NH- alquilo C₁₋₄, especialmente CO-NH-SO₂-NHCH₃; CO-NH-SO₂-N[di(alquilo C₁₋₄), especialmente CO-NH-SO₂-N(CH₃)₂;

y

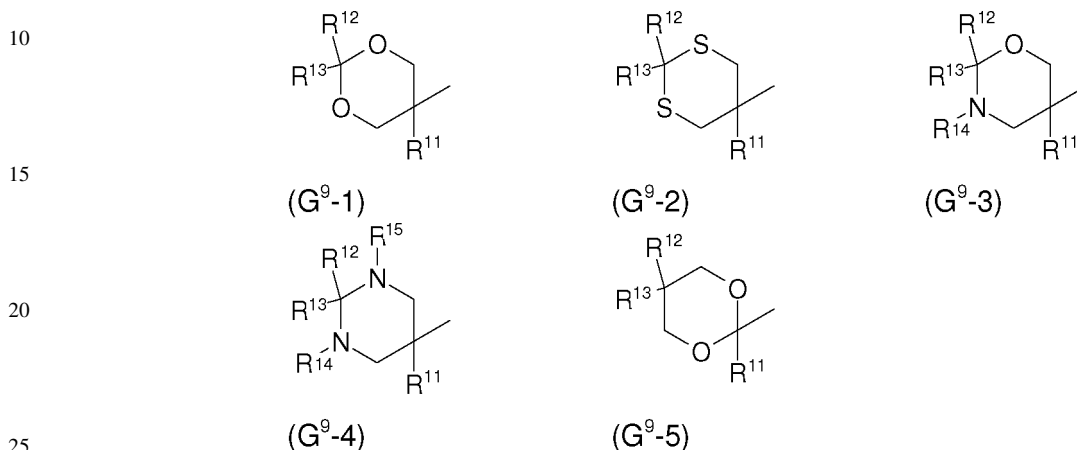
60 R⁹ representa preferiblemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄, especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo; halogenoalquilo C₁₋₄ especialmente trifluorometilo o difluorometilo; alcoxi C₁₋₄, especialmente metoxi, etoxi; halogenoalcoxi C₁₋₄, especialmente trifluorometoxi o difluorometoxi; alquil C₁₋₄-tio, especialmente metiltio; alquil C₁₋₄-sulfino, especialmente metilsulfino; alquil C₁₋₄-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo; halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo; nitro; ciano; formilo; alquil C₁₋₄-carbonilo, especialmente acetilo, amino; alquil C₁₋₄-amino, especialmente metilamino, etilamino; di-(alquil C₁₋₄)-amino, especialmente dimetilamino, dietilamino; arilo eventualmente sustituido, especialmente fenilo, 2-, 3- ó 4-clorofenilo; piridilo eventualmente sustituido, especialmente 3-cloro-pirid-2-ilo, 2-bromo-pirid-2-ilo; heterociclilo eventualmente sustituido, especialmente piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;

ES 2 347 292 T3

y

R^{10} representa preferiblemente alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo; halogenoalquilo C_{1-4} , especialmente trifluorometilo o difluorometilo; alquil C_{1-4} -carbonilo, especialmente acetilo; alcoxi C_{1-4} -carbonilo, especialmente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo,

o R^4 representa un resto que se selecciona entre los restos (G^9-1) a (G^9-5)



en los que

R^{11} representa hidrógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, iso-butilo o sec-butilo, y

R^{12} y R^{13} pueden representar independientemente uno de otro preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, iso-butilo o sec-butilo; alqueno C_{2-4} , especialmente 1-propenilo; alquino C_{2-4} , especialmente 1-propinilo; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , especialmente metoxietilo o etoxietilo; aminoalquilo C_{1-4} , especialmente aminometilo, aminoetilo, aminopropilo o aminobutilo; alquil C_{1-6} -aminoalquilo C_{1-4} , especialmente metilaminometilo; di-(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-4} , especialmente N,N-dimetilaminometilo, hidroximetilo; ariloalquilo C_{1-4} , especialmente benciloximetilo; alquil C_{1-6} -carbonilo, especialmente acetilo, arilo eventualmente sustituido, especialmente fenilo eventualmente sustituido; arilalquilo C_{1-4} , especialmente bencilo o fenetilo; heteroalquilo, especialmente piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo; heteroalquilo C_{1-4} , especialmente piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, tiazolilmetilo, que eventualmente pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C_{3-6} , especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloalcoxi C_{3-6} , especialmente ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexoxi, cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-2} , especialmente ciclopropilmetoxi o ciclopropiletoxi; halogenoalquilo C_{1-4} , especialmente trifluorometilo, amino, hidroxilo, nitro, ciano, SO_2OH , $COOH$, formilo, alcoxi C_{1-4} , especialmente metoxi, etoxi, isopropoxi, alquilen C_{1-2} -dioxi, especialmente metilendioxo o etilendioxo, alquilenoxi, especialmente $-H_2C=C(CH_3)-O-$, halogenoalquilendioxo, halogenoalcoxi C_{1-4} , especialmente trifluorometoxi, difluorometoxi, tetrafluoroetoxi, alquil C_{1-4} -tio, especialmente metiltio, alquil C_{1-4} -sulfonilo, especialmente metilsulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, especialmente metilsulfonilo, halogenoalquil C_{1-4} -tio, especialmente trifluorometiltio, halogenoalquil C_{1-4} -sulfonilo, especialmente trifluorometilsulfonilo, alquil C_{1-4} -amino, especialmente metilamino, di-(alquil C_{1-4})-amino, especialmente N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, alquil C_{1-4} -carbonilo, especialmente metilcarbonilo, etilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, especialmente ciclopropilcarbonilo, fenilcarbonilo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, especialmente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo; y etilo,

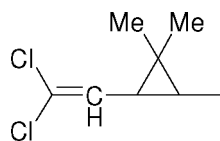
R^{13} representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, iso-butilo o sec-butilo, alqueno C_{2-4} , especialmente 1-propenilo, alquino C_{2-4} , especialmente 1-propinilo, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , especialmente metoxietilo o etoxietilo, alquil C_{1-6} -aminoalquilo C_{1-4} , especialmente metilaminometilo, di-(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-4} , especialmente N,N-dimetilaminometilo, hidroximetilo, ariloalquilo C_{1-4} , especialmente benciloximetilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, especialmente acetilo, arilo eventualmente sustituido, especialmente fenilo eventualmente sustituido, arilalquilo C_{1-4} eventualmente sustituido, especialmente bencilo eventualmente sustituido, heteroalquilo eventualmente sustituido, especialmente piridilo, y

R^{14} representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, iso-butilo o sec-butilo;

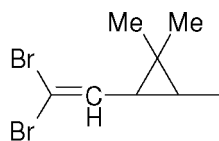
R^{15} representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , especialmente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, iso-butilo o sec-butilo;

ES 2 347 292 T3

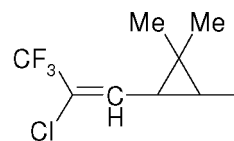
o R⁴ representa un resto que se selecciona entre los restos (G¹⁰-1) a (G¹⁰-3)



(G¹⁰-1)

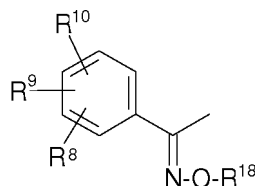


(G¹⁰-2)



(G¹⁰-3)

o R⁴ representa un resto (G¹¹-1)

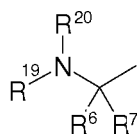


(G¹¹-1)

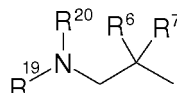
en el que los restos R⁸, R⁹, R¹⁰ tienen el significado anteriormente citado; y

R¹⁸ representa preferiblemente alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, especialmente metilo, etilo;

o R⁴ representa un resto (G¹²-1) o (G¹⁴-1)



(G¹²-1)



(G¹⁴-1)

en los que R⁶ y R⁷ tienen el significado anteriormente citado; y

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente uno de otro preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, especialmente metilo, etilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, especialmente terc-butiloxicarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, especialmente acetilo, o R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representa preferiblemente pirrolidina eventualmente sustituida, morfolina, tiomorfolina, 2,6-dimetil-morfolina, 3-oxo-morfolina, piperidina eventualmente sustituida, especialmente piperidina sustituida con terc-butiloxicarbonil-amino o sustituida con amino, piperazina eventualmente sustituida, especialmente piperazina sustituida con terc-butiloxicarbonilo, N-bencil-piperazina, piperazina sustituida con metilo, o 2,5-diceto-morfolina.

Se aclaran a continuación grupos, agrupaciones, sustituyentes e intervalos especialmente preferidos de los restos indicados en las fórmulas citadas anteriormente y en lo sucesivo.

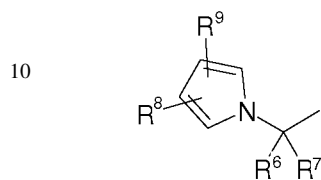
La agrupación -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa con especial preferencia -HC=CH- o -H₂C-CH₂-,

R³ representa sec-butilo o iso-propilo, R⁵ representa hidrógeno y

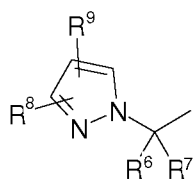
R⁴ representa un resto seleccionado de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y 1-etilbutilo y 2-etilbutilo; ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-fluoro-ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoroetilo, 2,2-dicloro-ciclopropilo, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, N-metilamino-metilo, N-metilamino-etilo, N-metilamino-propilo, N-metilamino-butilo, N,N-dimetilamino-metilo, N,N-dimetilamino-etilo, N,N-dimetilamino-propilo, N,N-dimetilamino-butilo, N-etilo, N-propilamino-metilo, N-etilo, N-propilamino-etilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, tiazolilmetilo, 1,2,3-triazolil-1-ilmetilo, 1,2,3-triazolil-1-il-2-etilo, N-pirazolilmetilo, N-pirrolilmetilo, N-metil-pirrol-2-ilmetilo, furilmetilo, tien-3-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, que puede estar sustituido eventualmente con al

ES 2 347 292 T3

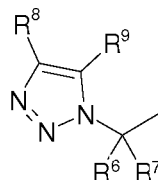
5 menos un sustituyente seleccionado de fluor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetoxi, trifluorometilo, amino, hidroxilo, nitro, ciano, SO₂OH, COOH, formilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metilendioxi, etilendioxi, difluorometoxi, tetrafluoroetoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfoxilo, metilamino, *N,N*-dimetilamino, metilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoxietoximetilo, con la excepción de que R⁴ no sea 4-clorofenilo o R⁴ representa un resto que se selecciona de los siguientes restos



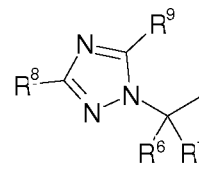
(G⁷-1)



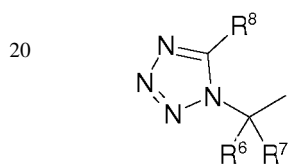
(G⁷-2)



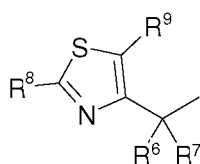
(G⁷-3)



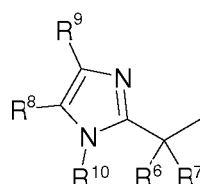
(G⁷-4)



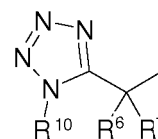
(G⁷-5)



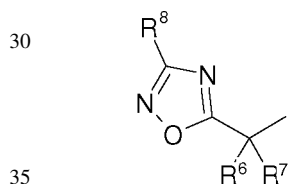
(G⁷-6)



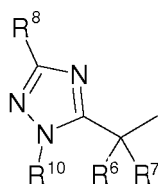
(G⁷-8)



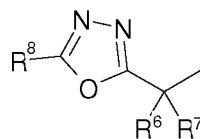
(G⁷-9)



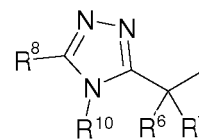
(G⁷-10)



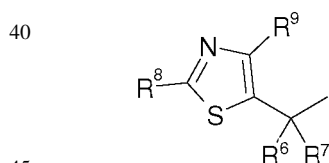
(G⁷-12)



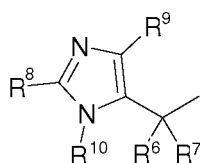
(G⁷-13)



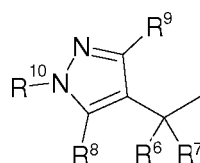
(G⁷-15)



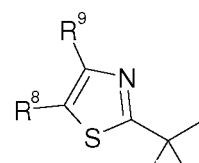
(G⁷-17)



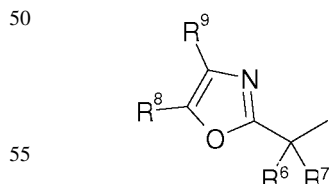
(G⁷-21)



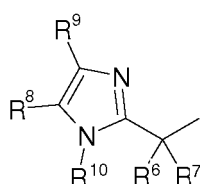
(G⁷-22)



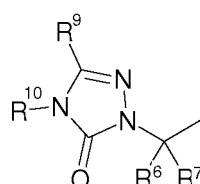
(G⁷-24)



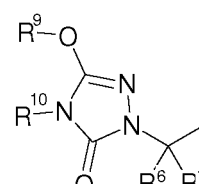
(G⁷-25)



(G⁷-26)



(G⁷-28)

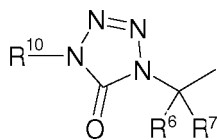


(G⁷-29)

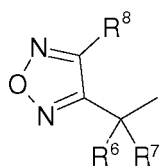
60

65

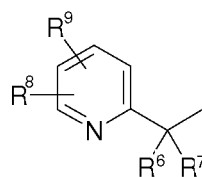
ES 2 347 292 T3



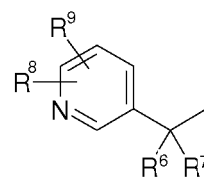
(G⁷-30)



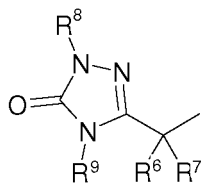
(G⁷-33)



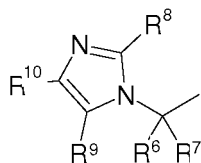
(G⁷-34)



(G⁷-35)

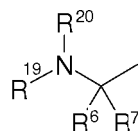


(G⁷-43)

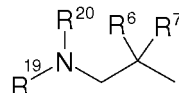


(G⁷-44)

o representa un resto (G¹²-1) o (G¹⁴-1)



(G¹²-1)



(G¹⁴-1)

en los que

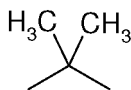
R⁶ y R⁷ junto con el carbono al que están unidos se selecciona con especial preferencia entre las agrupaciones (B-1), (B-2), (B-3), (B-9) o (B-10)



B-1



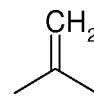
B-2



B-3



B-9



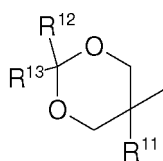
B-10

R⁸ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, metoxietoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, ciclopropilo, piridilo, tienilo, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino o se selecciona de CO-OH, COO⁽⁻⁾, COO-C₁₋₆-alquilo, CO-NH₂, CS-NH₂, C(=NH)-NH₂, C(=N-OH)-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, CO-NHOCH₃, CO-NH-COCH₃, CO-NH-COOCH₃, CO-NH-CO-O-bencilo, SO₂-OH, SO₂-O⁽⁻⁾, SO₂-NH₂, SO₂-NHCH₃, SO₂-N(CH₃)₂, CO-NH-SO₂-NHCH₃, CO-NH-SO₂-N(CH₃)₂;

R⁹ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, ciano, formilo, acetilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, fenilo, 2, 3 ó 4-clorofenilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, o 2-bromo-pirid-2-ilo; y

R¹⁰ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, trifluorometilo, difluorometilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo,

o R⁴ representa un resto (G⁹-1)



(G⁹-1)

en el que R¹¹ es metilo, y

R¹² y R¹³ representan independientemente uno de otro hidrógeno metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, 1-propenilo, metoxietilo, etoxietilo, metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, hidroximetilo, benciloximetilo, acetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, tiazolilmetilo, que pueden estar sustituidos eventualmente con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetoxi, trifluorometilo, amino, hidroxilo, nitro, ciano, SO₂OH, COOH, formilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metilendioxi, etilendioxi, difluorometoxi, tetrafluoroetoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfoxilo, metilamino, N,N-dimetilamino, metilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, y

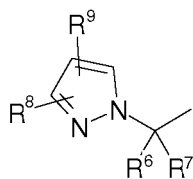
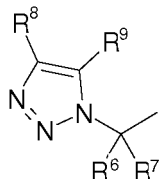
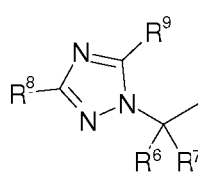
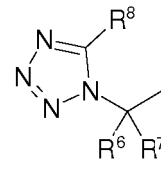
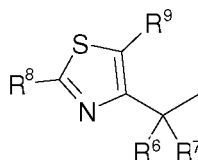
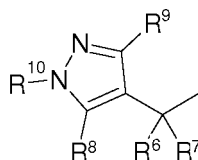
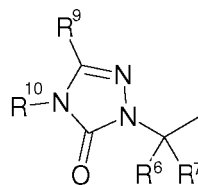
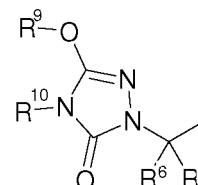
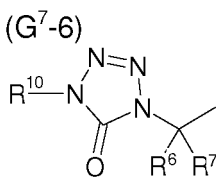
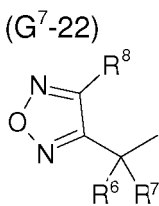
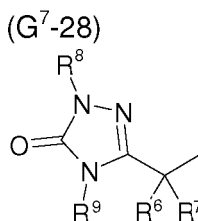
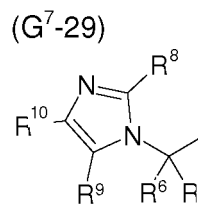
R¹⁹ y R²⁰ representa independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, especialmente metilo; alcoxi C₁₋₄-carbonilo, especialmente terc-butiloxicarbonilo; alquil C₁₋₄-carbonilo, especialmente acetilo, o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan pirrolidina eventualmente sustituida, morfolina, 2,6-dimetil-morfolina, 3-oxo-morfolina; piperidina eventualmente sustituida, especialmente piperidina sustituida con terc-butiloxicarbonilamino o piperidina sustituida con amino; piperazina eventualmente sustituida, especialmente piperazina sustituida con terc-butiloxicarbonilo o piperazina sustituida con metilo.

Se aclaran a continuación grupos, agrupaciones, sustituyentes e intervalos muy especialmente preferidos de los restos indicados en las fórmulas citadas anteriormente y en lo sucesivo.

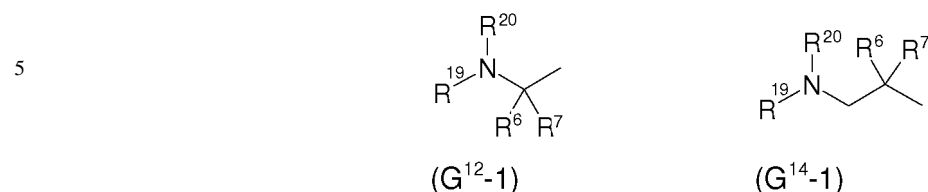
La agrupación -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa con muy especial preferencia -HC=CH- o -H₂C-CH₂-, R³ representa sec-butilo, R⁵ representa hidrógeno y

R⁴ representa un resto seleccionado de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,4-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo y 1-etilbutilo y 2-etilbutilo; ciclopropilo, 1-metil-ciclobutilo, ciano-ciclopropilo, 1-fluoro-ciclopropilo, aminometilo, aminoetilo, N-metilamino-metilo, N-metilamino-etilo, N,N-dimetilamino-metilo, N,N-dimetilamino-etilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietilo, 2-fluoroetilo, 3,3,3-trifluoroetilo, 2,2-dicloro-ciclopropilo, fenetilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, 1,2,3-triazol-1-ilmetilo, N-pirazolilmetilo, N-pirrolilmetilo, N-metil-pirrol-2-ilmetilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo, que pueden estar sustituidos eventualmente con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, trifluorometilo, amino, hidroxilo, SO₂OH, COOH, formilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, metilamino, N,N-dimetilamino, metilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, o representa un resto que se selecciona de los restos siguientes

(G⁷-2)(G⁷-3)(G⁷-4)(G⁷-5)(G⁷-6)(G⁷-22)(G⁷-28)(G⁷-29)(G⁷-30)(G⁷-33)(G⁷-43)(G⁷-44)

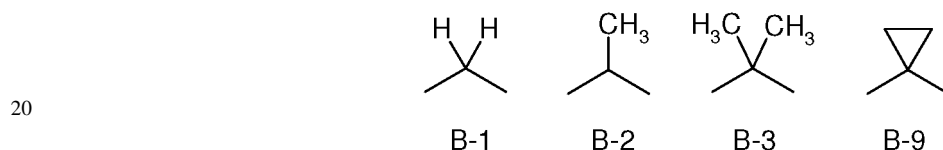
ES 2 347 292 T3

o representa un resto (G^{12-1}) o (G^{14-1})



en los que

15 R^6 y R^7 junto con el carbono al que están unidos se selecciona con muy especial preferencia de las agrupaciones (B-1), (B-2) (B-3) o (B-9)

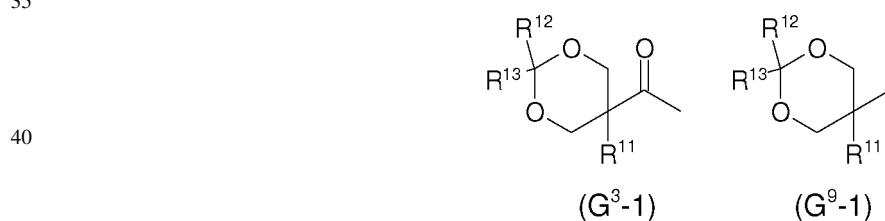


25 R^8 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, metilamino o dimetilamino, o se seleccionada de $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $CO-N(CH_3)_2$, $CO-NHOCH_3$, $CO-NH-COCH_3$, $CO-NH-COOCH_3$, $CO-NH-CO-O$ -bencilo, SO_2-NH_2 , SO_2-NHCH_3 , $SO_2-N(CH_3)_2$, $CO-NH-SO_2-NHCH_3$, $CO-NH-SO_2-N(CH_3)_2$;

30 R^9 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, acetilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, fenilo, 4-clorofenilo, pirid-4-ilo,

R^{10} representa metilo, acetilo, metoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo,

o con muy especial preferencia representa un resto de los siguientes grupos (G^3) y (G^9)



45 en los que

R^{11} representa metilo, y

50 R^{12} y R^{13} representan independientemente uno de otro metilo, metoxietilo, metilaminometilo, o R^{12} representa hidrógeno,

55 y R^{13} representa metilo, etilo, n-propilo, 1-propenilo, metoxietilo, etoxietilo, metilaminometilo, N,N-dimetilaminometilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, pirimidilmetilo, tiazolilmetilo, que eventualmente pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetoxi, trifluorometilo, amino, hidroxilo, nitro, ciano, SO_2OH , $COOH$, formilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, metilendioxi, etilendioxi, difluorometoxi, tetrafluoroetoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfoxilo, metilamino, N,N-dimetilamino, metilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxycarbonilo,

60 R^{19} y R^{20} representan independientemente uno de otro hidrógeno, metilo, etilo, terc-butiloxycarbonilo, acetilo, o

65 R^{19} y R^{20} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan pirrolidina, morfolina, 2,6-dimetilmorfolina, 3-oxo-morfolina, piperidina, piperidina sustituida con terc-butiloxycarbonil-amino o piperidina sustituida con 4-amino, piperazina, piperazina sustituida con terc-butiloxycarbonilo o piperazina sustituida con 4-metilo.

ES 2 347 292 T3

Las definiciones o aclaraciones de restos indicados anteriormente en general o en los intervalos preferidos son válidos para productos finales, productos de partida y productos intermedios según la invención. Estas definiciones de restos se pueden combinar discrecionalmente entre ellas como también entre los intervalos preferidos respectivos.

5 Según la invención se prefieren compuestos de fórmula (I) en los que está presente una combinación de los significados previamente indicados como preferidos.

Según la invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en los que está presente una combinación de los significados previamente indicados como especialmente preferidos.

10 Según la invención se prefieren muy especialmente compuestos de fórmula (I) en los que está presente una combinación de los significados previamente indicados como muy especialmente preferidos.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse eventualmente también en función del tipo de sustituyentes como estereoisómeros, es decir, como isómeros geométricos y/o como ópticos o mezclas isoméricas en distintas composiciones. En consecuencia según la invención responden a la fórmula (I) tanto los estereoisómeros puros como también mezclas discrecionales de estos isómeros y por tanto son también objeto de esta invención.

20 La invención se refiere también a aquellos compuestos de fórmula (I) que pueden presentarse en forma de una sal de adición de ácido. Se conocen por lo general ácidos a los que se recurre para la formación de una sal de este tipo, y son por ejemplo ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido bencenocarboxílico o ácido toluenosulfónico.

25 Como sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I) se pueden citar sales habituales, es decir, sales con distintas bases y sales con ácidos añadidos, que no son tóxicas. Se prefieren sales con bases inorgánicas como sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio, potasio o cesio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, sales de amonio, sales con bases orgánicas así como con aminas orgánicas, por ejemplo, sales de trietilamonio, piridinio, picolinio, etanolamonio, trietanolamonio, dicitlohexilaminio, o sales de N,N'-dibenciletidiamonio, sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, dihidrosulfatos o trihidrofosfatos, sales con ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, formiatos, acetatos, trifluoracetatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, benzoatos o para-toluenosulfonatos, sales con aminoácidos básicos o aminoácidos ácidos, por ejemplo, arginatos, aspartatos o glutamatos.

35 Si se usa para la preparación de los nuevos derivados de avermectina según la invención como compuestos de fórmula (II), por ejemplo, abamectina y como compuestos de fórmula (V), por ejemplo, ácido ciclopropilcarboxílico en presencia de un coadyuvante de reacción básico, se puede reproducir el procedimiento de preparación anteriormente citado que transcurre por cuatro etapas de reacción con el siguiente esquema de reacción:

40

(Esquema pasa a página siguiente)

45

50

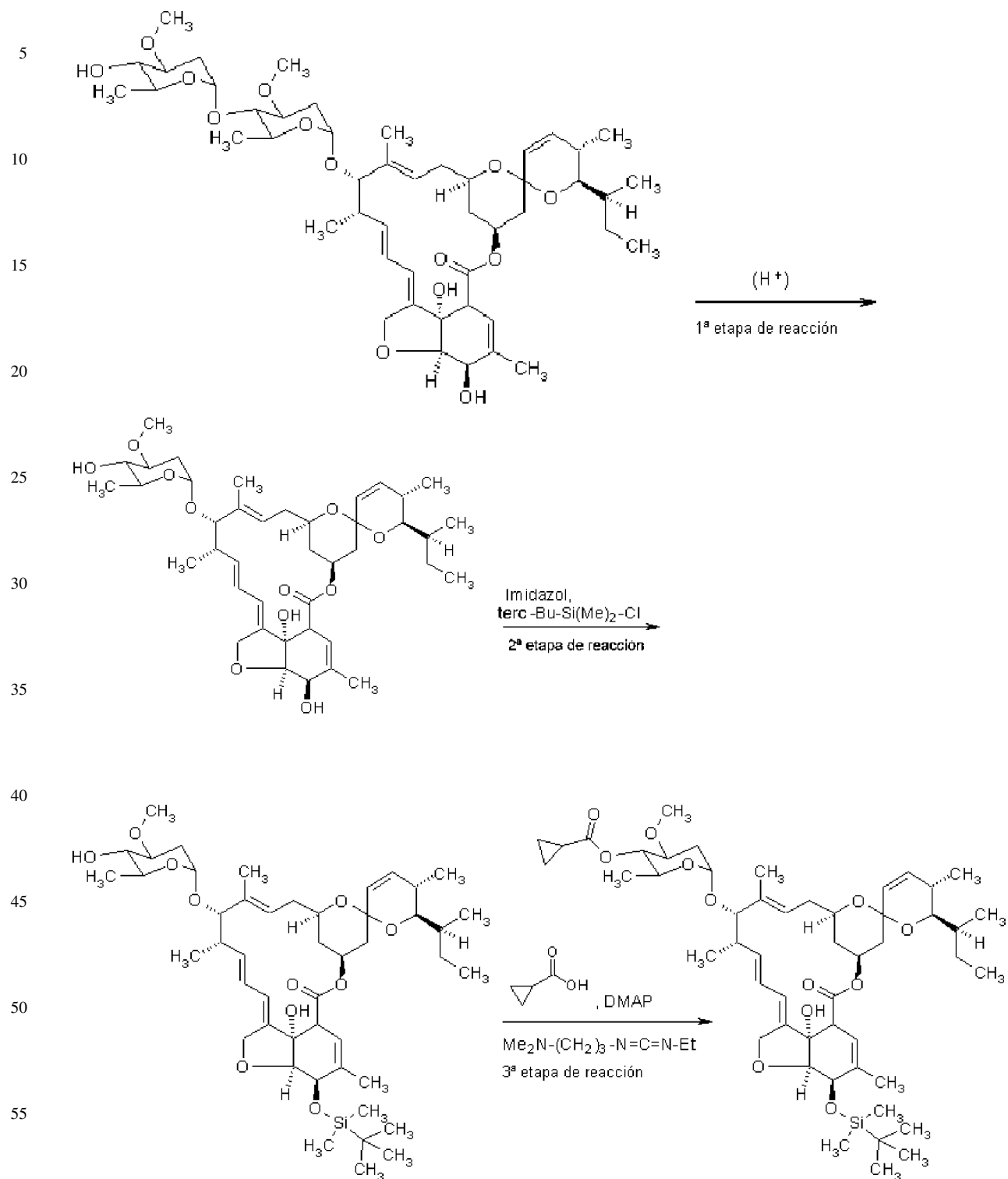
55

60

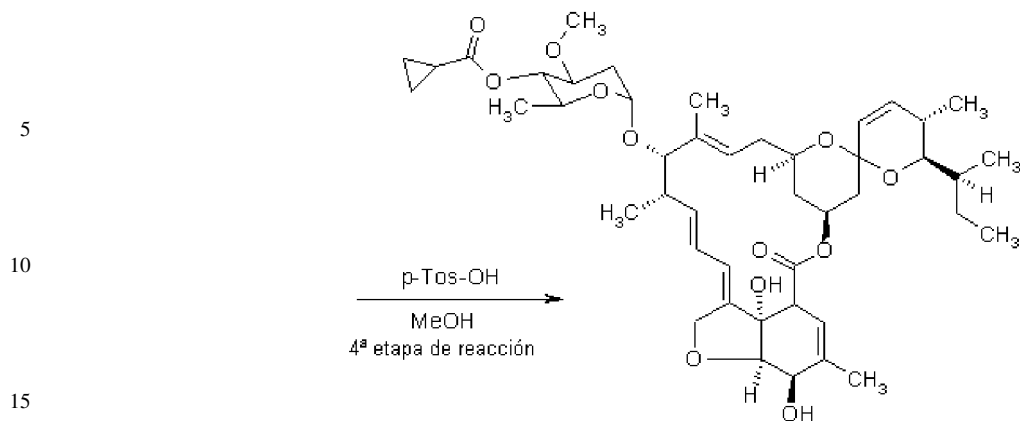
65

ES 2 347 292 T3

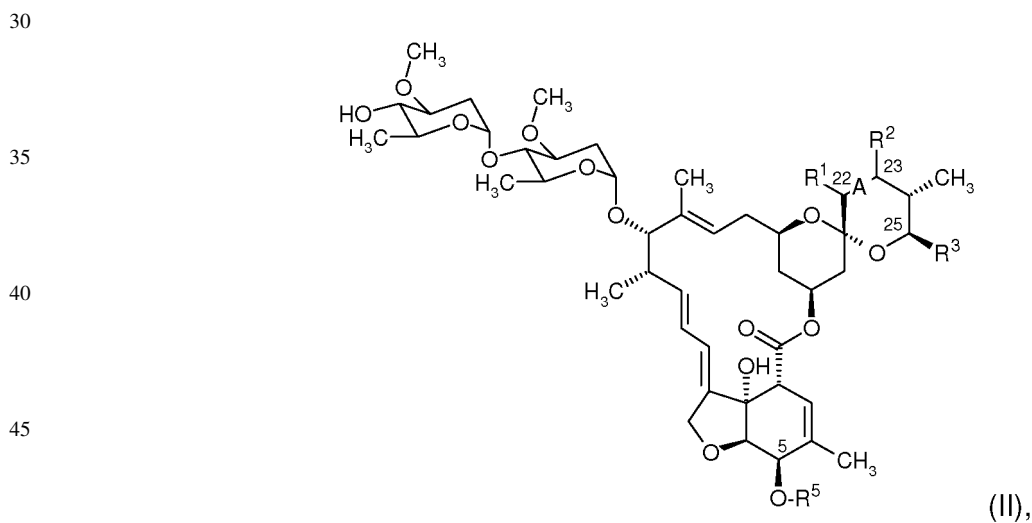
Esquema de reacción I



ES 2 347 292 T3



20 Como compuestos de partida adecuados de fórmula (II) se usan lactonas macrocíclicas, especialmente avermectinas y sus derivados. Las avermectinas se pueden aislar de los microorganismos *Streptomyces avermitilis* como metabolito microbiano (véase el documento US 4.310.519) y pueden existir esencialmente como mezcla, constituida por ocho componentes A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b} (I. Putter y col., Experientia (1981) 37, página 963, editorial Birkhäuser, Suiza). Como compuestos de partida son adecuados también como avermectina aislada de metabolito microbiano así como derivados sintéticos de lactonas macrocíclicas como especialmente la 22,23-dihidroavermectina B₁ (ivermectina B₁). En cuanto a los compuestos de partida especialmente adecuados según la invención se trata de una mezcla de sustancias de lactonas macrocíclicas de fórmula (II).



en la que los restos R¹, R², R³ y R⁵ tienen los significados dados en la tabla siguiente (tabla 1).

TABLA 1

Lactona macrocíclica de fórmula (II)	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁵
Avermectina A _{1a}	-HC=CH-	sec-Butilo	Metilo
Avermectina A _{1b}	-HC=CH-	iso-Propilo	Metilo

65

ES 2 347 292 T3

5	Avermectina A _{2a}	-H ₂ C-CH(OH)-	<i>sec</i> - Butilo	Metilo
	Avermectina A _{2b}	-H ₂ C-CH(OH)-	<i>iso</i> - Propilo	Metilo
	Avermectina B _{1a}	-HC=CH-	<i>sec</i> - Butilo	H
	Avermectina B _{1b}	-HC=CH-	<i>iso</i> - Propilo	H
	Avermectina B _{2a}	-H ₂ C-CH(OH)-	<i>sec</i> - Butilo	H
10	Avermectina B _{2b}	-H ₂ C-CH(OH)-	<i>iso</i> - Propilo	H
	22,23-Dihidroavermectina B _{1a} (=ivermectina B ₁)	-H ₂ C-CH ₂ -	<i>sec</i> - Butilo	H
15	22,23-Dihidroavermectina B _{1b} (=ivermectina B ₁)	-H ₂ C-CH ₂ -	<i>iso</i> - Propilo	H
20	Doramectina	-HC=CH-	Ciclohexilo	H

Las avermectinas y la 22, 23-dihidroavermectina B₁ (ivermectina B₁) de fórmula (II) se usan en general como mezclas. Son de citar aquí especialmente la abamectina, que contiene esencialmente las avermectinas B₁ y sus productos de hidrogenación, las 22, 23-dihidroavermectinas B₁ (ivermectina B₁).

25 Las lactonas macrocíclicas que poseen en la posición C₂₅ un resto *iso*-propilo y que se indizan en la tabla superior con la letra minúscula "b", se deben separar no necesariamente de las lactonas que poseen un grupo *sec*-butilo en la posición C₂₅ y se indizan en la tabla anterior con la letra minúscula "a". En general se aísla una mezcla de ambas lactonas que se compone de > 80% de derivados de *sec*-butilo (B_{1a}) y < 20% de derivado de *iso*-propilo (B_{1b}), que es adecuada como compuesto de partida según la invención. Como compuesto de partida es adecuada también una mezcla de > 80% de derivado de *sec*-butilo (B_{2a}) y < 20% de *iso*-propilo (B_{2b}) o > 80% de derivado de *sec*-butilo (A_{1a}) y < 20% de derivado de *iso*-propilo (A_{1b}).

35 Además se pueden asignar en los estereoisómeros los sustituyentes en la posición C₁₃ y C₂₃ tanto a α como a β en el sistema de anillo, es decir se pueden encontrar por encima o por debajo del plano molecular. En cualquier caso se consideran todos los estereoisómeros según la invención.

40 De la clase de las lactonas macrocíclicas se conoce el uso de abamectina o 22,23 dihidroavermectina B₁ (ivermectina B₁) como pesticidas y endoparasiticidas y han sido objeto de múltiples artículos de revistas, por ejemplo, D. J. Wright "Avermectins: action on target pest species", Biochem. Soc. Trans. (1987) 15, 65-67; L. Strong, T. A. Brown, "Avermectins in insect control and biology: a review", Bull. Entomol. Res. (1987), 77, 357-389; J. A. Lasota, R. A. Dybas, "Abamectin as a pesticide for agricultural use", Acta Leidensia (1990), 59, 217-225; J. A. Lasota, R. A. Dybas, "Avermectins, a novel class of compounds: implications for use in arthropod pest control", Ann. Rev. Entomol. (1991) 36, 91-117; L. Strong "Overview: the impact of avermectins on pastureland ecology", Vet. Parasitol. (1993), 48, 3-17; W. "Ivermectin and Abamectin" (Ed. C. Campbell), editoria Springer, Nueva York, N. Y. 1989; I. H. Sutherland, "Veterinary use of ivermectin", Acta Leidensia (1990) 59, 211-216; A. Datry, M. Thellier "Ivermectin, a broad spectrum antiparasitic drug", Presse medicale (París, Francia: 1983) (2002) 31, 607-611; R. O. Drummond "Effectiveness of ivermectin for control of arthropod pests of livestock", (1985) 7, 34-42; W. C. Campbell "Ivermectin, an antiparasitic agent" Med. Res. Rev. (1993), 13, 61-79; G. A. Conder "Chemistry, pharmacology and safety: doramectin and selamectin" Macrocylic Lactones in Antiparasitic Therapy (2002), 30-50; A. C. Goudie y col., "Doramectin - a potent novel endectozide", Vet. Parasitol. 1993, 49, 5-15).

Muchos compuestos de fórmula (III) son conocidos y se pueden preparar en correspondencia a procedimientos descritos en este documento o conocidos de la bibliografía.

55 Se conocen, por ejemplo, compuestos de fórmula (III) en los que

60 a) -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa -HC=CH- y R³ representa *sec*-butilo (documentos JP 54-061198, EP 0 004 812, J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136, US 4.201.861, H. Mrozik y col., J. Org. Chem. (1982), 47, 489-492, documentos EP 0 411 897, WO 2002/012248, Q. Wu y col., Nongyao (2004), 43, 28-29, CN 1502239) o bien R³ representa *iso*-propilo (documento WO 93/018779, J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136) o R³ representa ciclohexilo (documentos US 5.981.500, WO 94/015944); o

65 b) -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa -H₂C-CH₂- y R³ representa *sec*-butilo (documentos JP 54-061198, US 4.199.569, EP 0 004 812, J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136, documentos WO 93/018779, WO 94/015944, US 5.981.500, WO 2002/012248) o bien R³ representa *iso*-propilo (documento EP 0 411 897, J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136, documento WO 93/018779) o R³ representa ciclohexilo (documentos US 5.981.500, WO 94/015944, WO 94/029328, WO 95/003317); o

ES 2 347 292 T3

c) $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ representa $-H_2C-CH(OH)-$ y R^3 representa sec-butilo (documentos JP 54-061198, US 4.199.569, J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136, documentos US 4.201.861, EP 0 004 812, US 4.206.205, H. Mrozik y col., J. Org. Chem. (1982), 47, 489-492) o bien R^3 representa iso-propilo (J. C. Chabala y col. J. Med. Chem. (1980), 23, 1134-1136) o R^3 representa ciclohexilo (documento WO 94/029328).

5 Como coadyuvantes de reacción ácidos se tienen en cuenta todos los ácidos minerales, ácidos orgánicos o ácidos de Lewis. Los ácidos minerales preferidos son ácidos halogenhídricos como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido nítrico. Son ácidos orgánicos preferidos ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido malónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico. Ácidos de Lewis preferidos son cloruro de aluminio (III), trifluoruro de boro o su eterato, cloruro de titanio (V), cloruro de cinc (V).

10 Se prefiere que la *primera etapa de reacción* se lleve a cabo en presencia de ácidos minerales, especialmente ácido sulfúrico.

15 Para la preparación de compuestos de fórmula (IV), en la que R^4 representa, por ejemplo, hidrógeno, se pueden usar, por ejemplo, como grupos protectores adecuados para grupos hidroxilo metiléteres y éteres sustituidos, etiléteres sustituidos, benciléteres sustituidos, siliéteres, ésteres, carbonatos o sulfonatos (véase Greene T. W., Wuts P. G. W. in Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999, "Protection for the hydroxyl group including 1,2- and 1,3-diols").

20 Son grupos protectores metiléteres sustituidos, por ejemplo, metoximetiléter (MOM), metiltimetiléter (MTM), (fenil-dimetilsilil)metoximetiléter (SNOM-OR), benciloximetiléter (BOM-OR), para-metoxibenciloximetiléter (PMBM-OR), para-nitrobenciloximetil-éter, orto-nitrobenciloximetiléter (NBOM-OR), (4-metoxifenoxi)-metiléter (P-AOM-OR), guaiacolmetiléter (GUM-OR), terc-butoximetiléter, 4-pentiloxi-metiléter (POM-OR), sililoximetiléter, 2-metoxi-etoxi-metiléter (MEM-OR), 2,2,2-tricloroetoximetiléter, bis(2-cloroetoxi)-metiléter, 2-(trimetil-silil)etoximetiléter (SEM-OR) o metoximetiléter (MM-OR).

30 Son grupos protectores éter, por ejemplo, tetrahidropiraniéter (THP-OR), 3-bromo-tetrahidropiraniéter (3-BrTHP-OR), tetrahidrotiopiraniéter, 1-metoxi-ciclohexiléter, 2- y 4-picoliléter, 3-metil-2-picolil-N-oxidéter, 2-quinolinilmetiléter (Qm-OR), 1-pirenilmetiléter, difenilmetiléter (DPM-OR), para, para'-dinitrobenzohidriléter (DNB-OR), 5-dibenzosuberiléter, trifenilmetiléter (Tr-OR), alfa-naftildifenilmetiléter, para-metoxi-fenildifenilmetiléter (MMTrOR), di(para-metoxi-fenil)fenilmetiléter (DMTr-OR), tri(para-metoxi-fenil)fenilmetiléter (TMTr-OR), 4-(4'-bromo-fenaciloxi)fenildifenilmetiléter, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimido-fenil)metiléter (CPTTr-OR), 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)-metiléter (TBTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[N-(imidazolilmetil)]-triléter (IDTr-OR), 4,4'-dimetoxi-3''-[N-(imidazolil-etil)carbamoil]triléter (IETTr-OR), 1,1-bis(4-metoxi-fenil)-1'-pirenil-metiléter (Bmpm-OR), 9-antriléter, 9-(9-fenil)xanteniléter (pixil-OR), 9-(9-fenil-10-oxo)antriléter (tritilon-éter), 4-metoxi-tetrahidropiraniéter (MTHP-OR), 4-metoxi-tetrahidrotiopiraniéter, 4-metoxi-tetrahidrotiopiraniéter-S,S-dioxidéter, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-il-éter (CTMP-OR), 1-(2-fluorofenil)-4-metoxi-piperidin-4-il-éter (Fpmp-OR), 1,4-dioxan-2-il-éter, tetrahidrofuraniléter, tetrahidrotiofuraniléter, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-il-éter (MBF-OR), terc-butiléter, aliléter, propargiléter, para-cloro-feniléter, para-metoxi-feniléter, para-nitro-feniléter, para-2,4-dinitro-feniléter (DNP-OR), 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)feniléter o benciléter (Bn-OR).

45 Son grupos protectores etiléter sustituidos, por ejemplo, 1-etoxietiléter (EE-OR), 1-(2-cloroetoxi)etiléter (CEE-OR), 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etiléter (SEE-OR), 1-metil-1-metoxietiléter (MIP-OR), 1-metil-1-benciloxietiléter (MBE-OR), 1-metil-1-benciloxi-2-fluoro-etiléter (MIP-OR), 1-metil-1-fenoxietiléter, 2,2,2-tricloroetiléter, 1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetiléter (DATE-OR), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropiléter (HIP-OR), 2-trimetilsililetiléter, 2-(benciltio)etiléter o 2-(fenilselenil)etiléter.

50 Son grupos protectores benciléter sustituidos, por ejemplo, para-metoxi-benciléter (MPM-OR), 3,4-dimetoxi-benciléter (dMPM-OR), orto-nitro-benciléter, para-nitro-benciléter, para-halo-benciléter, 2,6-dicloro-benciléter, para-aminoacil-benciléter (PAB-OR), para-azido-benciléter (Azb-OR), 4-azido-3-cloro-benciléter, 2-trifluorometil-benciléter, o para-(metilsulfinil)benciléter (Msib-OR).

55 Grupos protectores sililéter son, por ejemplo, trimetilsililéter (TMS-OR), trietilsililéter (TES-OR), triisopropilsililéter (TIPS-OR), dimetilisopropilsililéter (IPDMS-OR), dietilisopropilsililéter (DEIPS-OR), dimetilhexilsililéter (TDS-OR), terc-butildimetilsililéter (TBDMS-OR), terc-butildifenilsililéter (TBDPS-OR), tribencilsililéter, tri-paraxililsililéter, trifenilsililéter (TPS-OR), difenilmetsililéter (DPMS-OR), di-terc-butilmetsililéter (DTBMS-OR), tris(trimetilsilil)sililéter (sisiléter), (2-hidroxiestiril)-dimetilsililéter (HSDMS-OR), (2-hidroxiestiril)diisopropilsililéter (HSDIS-OR), terc-butilmtoxifenil-sililéter (TBMPS-OR) o terc-butoxidifenilsililéter (DPTBOS-OR).

60 Grupos protectores ésteres son, por ejemplo, ésteres de ácido fórmico, ésteres de ácido benzoilfórmico, ésteres de ácido acético (Ac-OR), ésteres de ácido cloroacético, ésteres de ácido dicloroacético, ésteres de ácido tricloroacético, ésteres de ácido trifluoroacético (TFA-OR), ésteres de ácido metoxiacético, ésteres de ácido trifenilmtoxiacético, ésteres de ácido fenoxiacético, ésteres de ácido para-cloro-fenoxiacético, ésteres de ácido fenilacético, ésteres de ácido difenilacético (DPA-OR), ésteres de ácido nicotínico, ésteres de ácido 3-fenil-propiónico, ésteres de ácido 4-pentoico, ésteres de ácido 4-oxo-pentanoico (Levulinato) (Lev-OR), ésteres de ácido 4,4-(etilenditio)-pentanoico (LevS-OR),

ES 2 347 292 T3

ésteres de ácido 5-[3-bis(4-metoxifenil)hidroxi-metoxifenoxi]-levulínico, ésteres de ácido pivalónico (Pv-OR), ésteres de ácido 1-adamantánico, ésteres de ácido crotónico, ésteres de ácido 4-metoxi-crotónico, ésteres de ácido benzoico (Bz-OR), ésteres de ácido para-fenil-benzoico, ésteres de ácido 2,4,6-trimetil-benzoico (mesitoatos), ésteres de ácido 4-(metiltiometoxi)-butírico (MTMB-OR), o ésteres de ácido 2-(metiltiometoximetil)-benzoico (MTMT-OR).

Grupos protectores carbonato son, por ejemplo, metilcarbonato, metoximetilcarbonato, 9-fluorenilmetilcarbonato (Fmoc-OR), etilcarbonato, 2,2,2-tricloroetilcarbonato (troc-OR), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloro-etilcarbonato (tCBOC-OR), 2-(trimetilsilil)etilcarbonato (tMSeC-OR), 2-(fenilsulfonil)-etilcarbonato (Psec-OR), 2-(trifenilfosfonio)-etilcarbonato (Peoc-OR), terc-butilcarbonato (Boc-OR), isobutilcarbonato, vinilcarbonato, alilcarbonato (Alloc-OR), para-nitro-fenilcarbonato, bencilcarbonato (Z-OR), para-metoxi-bencilcarbonato, 3,4-dimetoxi-bencilcarbonato, orto-nitro-bencilcarbonato, para-nitro-bencilcarbonato, 2-dansiletilcarbonato (dnseoc-OR), 2-(4-nitrofenil)etilcarbonato (Npeoc-OR), 2-(2,4-dinitrofenil)etilcarbonato (dnpeoc). Como grupos protectores de tipo sulfato son de citar, por ejemplo: alilsulfonato (Als-OR), metanosulfonato (Ms-OR), bencilsulfonato o tosilato (Ts-OR), 2-[(4-nitrofenil)etil]sulfonato (Npes-OR).

Grupos protectores preferidos para la realización del procedimiento de preparación según la invención son aquellos que presentan un resto sililo como, por ejemplo, el resto $\text{SiMe}_2\text{-}terc\text{-Bu}$.

Se conocen parcialmente compuestos de fórmula (IV) y se pueden obtener en correspondencia a los procedimientos descritos previamente. Se conocen de la bibliografía, por ejemplo, los siguientes compuestos en los que representa $\text{SG}=\text{SiMe}_2\text{-}terc\text{-Bu}$ y en los que

a) $-\text{C}_{22}\text{R}^1\text{-A-C}_{23}\text{R}^2\text{-}$ representa $-\text{HC}=\text{CH}_2\text{-}$ y R^3 representa sec-butilo (Ch. Bliard y col., J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1987), 5, 368-370; documento US 5.229.416; Y. Tsukamoto y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000) 8, 19-26, documentos WO 2002012248, WO 2005021569) o bien R^3 representa iso-propilo (documentos EP 0 411 897 A2), WO 2005/021569); y

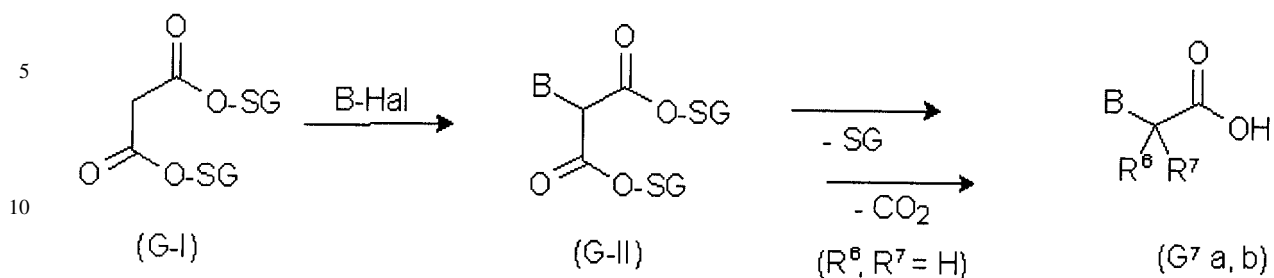
b) $-\text{C}_{22}\text{R}^1\text{-A-C}_{23}\text{R}^2\text{-}$ representa $-\text{H}_2\text{C-CH}_2\text{-}$ y R^3 representa sec-butilo (documentos WO 2002/012 248, EP 0 411 997 A2) o bien R^3 representa iso-propilo (documento US 5.229.415) o R^3 representa ciclohexilo (documentos US 5.981.500, WO 94/015944, B. J. Banks y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 8, 2017-2025).

Son compuestos adecuados de fórmula (V) ácidos carboxílicos que se pueden adquirir comercialmente o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos de la bibliografía. Se describen rutas generales para la preparación de ácidos carboxílicos de fórmula (V) en el siguiente esquema de reacción III:

(Esquema pasa a página siguiente)

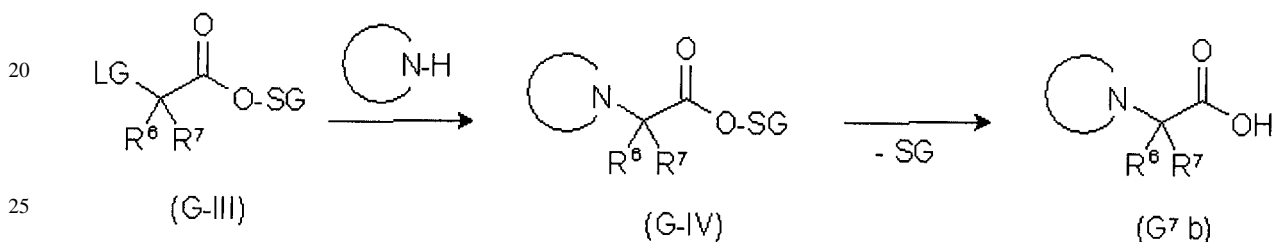
ES 2 347 292 T3

Esquema de reacción III



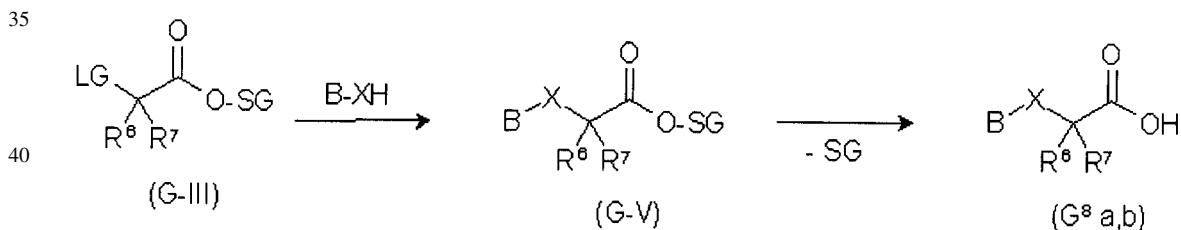
15 B: (a) arilo, (b) hetarilo eventualmente sustituidos

O-SG: grupo protector, como O-Me, O-terc-Bu, O-bencilo, etc.



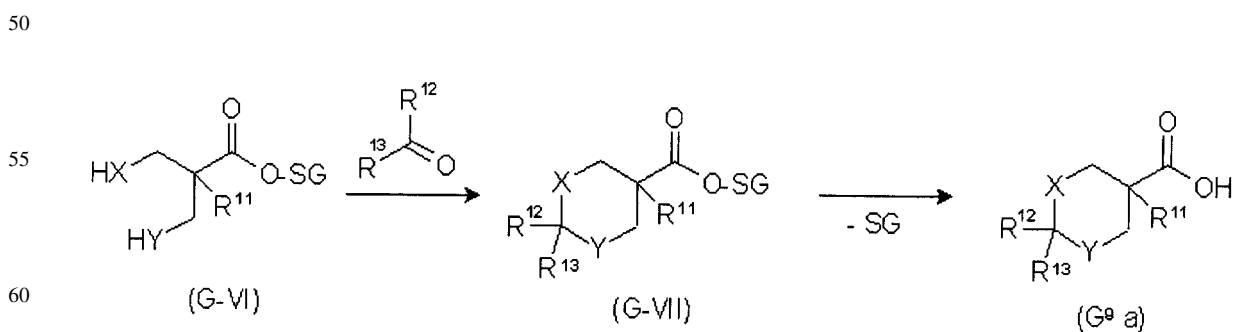
30 B = N-H: (b) hetarilo (sistema de anillo de 5, 6 ó 7 miembros)

LG = Grupo saliente (leaving group), como halógeno, O-SG: Grupo protector (protection group), como OMe, O-terc-Bu, O-bencilo, etc.



45 B: (a) arilo, (b) hetarilo (sistema de anillo de 5, 6 ó 7 miembros)

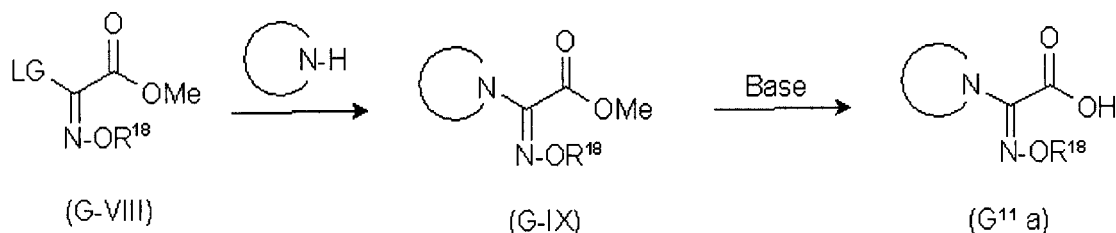
LG: grupo saliente (leaving group) como Hal, O-SG: grupo protector (protection group), por ejemplo, OMe, O-Mes, O-Tos, O-Tf, etc.



X: p.e. O, S, N-R¹⁴ Y: p.e. O, S, N-R¹⁵

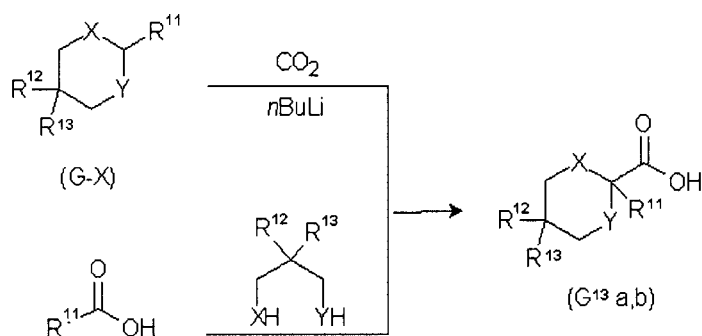
65

ES 2 347 292 T3



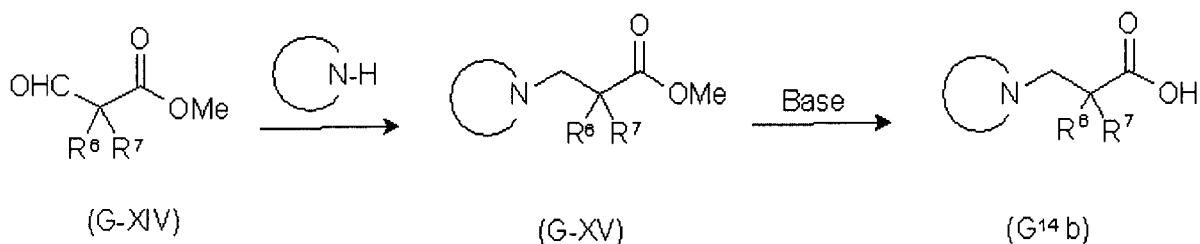
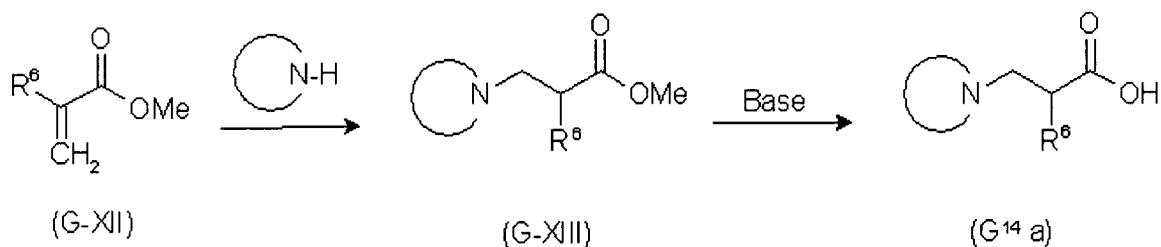
10 B = N-H : hetarilo (sistema de anillo de 5, 6 ó 7 miembros), amino sust., amino cicl., etc.

15 LG: grupo saliente (leaving group), por ejemplo, Hal, O-Mes, O-Tos, O-Tf, etc.



25 (G-XI)

X: p.e. O, S, N-R¹⁴ Y: p.e. O, S, N-R¹⁵



40

45

50

55 B = N-H : hetarilo (sistema de anillo de 5, 6 ó 7 miembros), amino sust., amino cicl., etc.

60 Una forma general para la preparación de ácidos carboxílicos sustituidos con (het)arilo (G⁷a, b) consiste, por ejemplo, en (het)arilar derivados de ácido malónico (G-I) eventualmente protegidos y a continuación desbloquear en O los ácidos (het)aril-malónicos (G-II) formados y luego se descarboxilan (por ejemplo, (G⁷a): R⁶, R⁷=H, B=fenilo: Synth. Commun. (2000) 30, 2099-2104; (G⁷b): R⁶, R⁷=H, B=N-pirazolilo: documento DE 19503827 A1). Los ácidos carboxílicos sustituidos con N-hetarilo (G⁷b) y los ácidos carboxílicos sustituidos con (het)arilo (G⁸a, b) se pueden obtener a partir de compuestos (G-III). A continuación se realiza la disociación del grupo protector en los compuestos (G-IV) o (G-V) también según formas de proceder conocidas de la bibliografía (véase, por ejemplo, (G⁸a): R⁶=H, R⁷=Me, X=O, B=4-CF₃-fenilo: D. Kato y col., J. Org. Chem. (2003), 68, 7234-7242; (G⁸b): R⁶=H, R⁷=Me, X=O, B=3-Cl-pirid-2-ilo: D. Heilmann, G. Kempter, Wiss. Zeitschrift Paedag. Hochschule Karl Liebknecht Potsdam (1981), 25, 35-8).

ES 2 347 292 T3

Para la síntesis de ácidos carboxílicos (G^9) se ciclan los compuestos (G-VI) con compuestos de carbonilo adecuados (por ejemplo, aldehídos, en caso que R^{12} y/o $R^{13}=H$; cetona, en caso que R^{12} o R^{13} =arilo, hetarilo, alquilo etc.) dando los sistemas de anillo funcionalizados (G-VII) y a continuación se desbloquean en O. Eventualmente se pueden procesar también sin uso de un grupo protector, por ejemplo, si $X, Y=O$ y $SG=OH$ (véase, por ejemplo, (G^9): $R^8=Me$, $R^{12}, R^{13}=H$: documento DE 1900202; $R^8=Me$, $R^{12}=H$, $R^{13}=Fe$: T. Parkkari y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2004), 14, 3231-3234).

Se conoce suficientemente el uso de los restos (G^{10}) y su preparación (véase, por ejemplo, $R^{16}, R^{17}=Me$: S. Julia y col., Bull. Soc. Chim. Franc. (1966), 11, 3499-507; $R^{16}, R^{17}=Cl$: documento DE 2439177; $R^{16}=Cl$, $R^{17}=CF_3$: documento DE 2802962; $R^{16}, R^{17}=Br$: M. Elliott y col., Pest. Sci. (1975), 6, 537-42).

Se conocen el uso de restos (G^{11}) y su preparación, por ejemplo, del documento WO 2002/059078 A1.

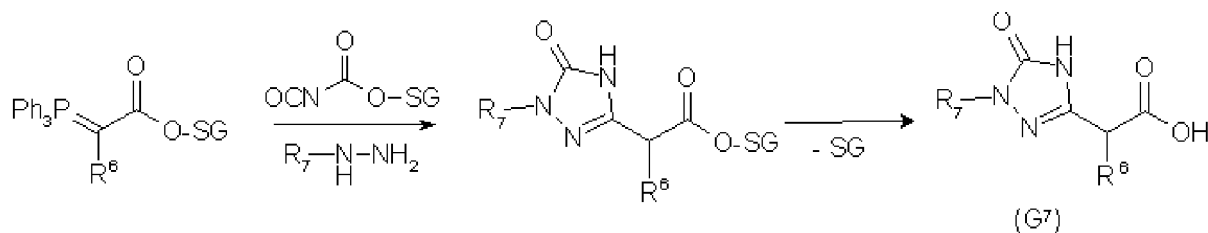
Se conoce el uso de éster metílico del ácido clorometoxiiminoacético (G-VIII), en el que $LG=Cl$ y $R^{18}=Me$ (véanse los documentos WO 98/12179, WO 99/67209), para la síntesis de restos (G^{11}) (véase, por ejemplo, la reacción de 4-nitro-1H-imidazol con éster metílico del ácido clorometoxiiminoacético y la subsiguiente hidrólisis de éster en G. Elitrop y col. J. Het. Chem. (1979), 16, 1545-1550).

Para la síntesis de restos G^{13} se pueden hacer reaccionar compuestos de fórmula (G-X), en la que por ejemplo significa $X, Y=S$ y $R^{11}=Me$, tras desprotonación en el átomo de carbono con dióxido de carbono (E. Capito y col., Tetrahedron: Asymmetry (2003), 16, 3232-3240). De forma alternativa se pueden formar los restos G^{13} , en los que por ejemplo $X, Y=O$ y $R^{11}=Me$ también a partir de ácidos alfa-cetocarboxílicos (G-XI) y dialcoholes adecuados (véase D. J. Wardrop y col., Org. Lett. (2001), 3, 2261-2264; D. J. Wardrop y col., Tetrahedron: Asymmetry (2003), 14, 929-940).

Para la síntesis de restos ($G^{14a,b}$) se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, ésteres de ácido alfa-metilencarboxílico (G-XII), como metacrilato de metilo ($R^6=Me$) con compuestos amino según una adición de Michael aza dando compuestos de fórmula (G-XIII) (véase B. C. Ranu y col., Tetrahedron Lett. (2006), 48, 141-143; K. R Reddy y col., Synlett (2006), 2246-2250) o se transforman ésteres de ácido 2-formil-carboxílico de fórmula (G-XIV), por ejemplo, éster metílico de ácido 2-formil-2-metil-propiónico ($R^6, R^7=Me$; documento US 2005/239838) mediante aminación reductora en compuestos de fórmula (G-XV). A continuación se realiza la hidrólisis del grupo éster según procedimientos conocidos de la bibliografía.

Según el esquema IV se pueden preparar ésteres de ácido 1H-1,2,4-triazol-3-acético, por ejemplo, también a partir de ésteres sustituidos correspondientes de ácidos (trifenilfosforaniliden)alcanoicos en presencia de alquilisocianato-carbonatos y arilhidrazinas (Capuano *et al.*, Liebigs Annalen der Chemie (1985), 12, 2305-2312).

Esquema de reacción IV



O-SG: grupo protector (protection group) como OMe,
O-terc-Eu, O-bencilo, etc.

Además de ácidos carboxílicos de fórmula (V) usados como sustancias de partida, si B representa amino eventualmente sustituido, están aminoácidos naturales o sintéticos. Estos se pueden presentar, en caso de ser quirales, en la forma (S) o (R) (o bien forma L o D).

Por ejemplo, son de citar los siguientes aminoácidos naturales o sintéticos: Aad, Abu, j-Abu, Abz, 2Abz, ε-Aca, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β-Aib, Ala, β-Ala, Δ-Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, Pro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, HyI, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β-Lys, Δ-Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ-Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β-Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia (véase, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo XV/1 y 2, Stuttgart, 1974).

ES 2 347 292 T3

Los aminoácidos naturales o sintéticos se pueden adquirir comercialmente u obtener según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase, por ejemplo, N-methylaminosäuren: R. Bowmann y col., J. Chem. Soc. (1950), página 1346; J. R. McDermott y col., Can. J. Chem. (1973) 51, página 1915; H. Wurziger y col., Kontakte (Merck, Darmstadt) (1987) 3, página 8).

5

En general es ventajoso llevar a cabo el procedimiento de preparación según la invención en presencia de diluyentes.

10

Los diluyentes se usan de forma ventajosa en una cantidad tal que la mezcla de reacción se mantiene agitable durante todo el procedimiento. Son conocidos por el especialista en la técnica diluyentes adecuados. Como diluyentes para la realización del procedimiento según la invención se tienen en cuenta especialmente disolventes orgánicos inertes solos o como mezclas.

15

20

25

30

35

Como ejemplos son de citar: hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados como tetraetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-terc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/o óxidos de propileno; aminas como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, n-metilmorfolina, piridina y tetrametilendiamina; nitrohidrocarburos como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloro-nitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, m-clorobenzonitrilo así como compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos industriales; por ejemplo las denominadas bencinas blancas con componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40°C a 250°C, cimol, fracciones de gasolina en un intervalo de punto de ebullición de 70°C a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo, etileno; amidas como triamida del ácido hexametileno-fosfórico, formamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina; cetonas como acetona, acetofenona, metiletilcetona, metilbutilcetona.

Diluyentes preferidos para la realización de la *segunda etapa de reacción* del procedimiento de preparación según la invención son metanol, etanol, isopropanol o butanol, especialmente metanol.

40

Diluyentes preferidos para la realización de la *tercera etapa de reacción* del procedimiento de preparación según la invención son hidrocarburos halogenados, especialmente hidrocarburos clorados como tetraetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno o triclorobenceno, con especial preferencia dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano o cloroformo.

45

Como coadyuvantes de reacción básicos en el procedimiento de preparación según la invención se pueden usar todos los ligantes de ácidos adecuados como, por ejemplo, aminas, especialmente aminas terciarias así como compuestos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

50

55

Como ejemplos son de citar los hidróxidos, hidruros, óxidos y carbonatos de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y/o bario, además de otros compuestos básicos como bases de amidina o bases de guanidina como 7-metil-1,5,7-triaza-biciclo[4/0/0]dec-5-eno (MTBD); diazabicyclo[4/0/3]noneno (DBN), diazabicyclo[2/0/2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5/0/0]undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutyl-guanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CiTMG), N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalindiamina, pentametilpiperidina, aminas terciarias como trietilamina, trimetilamina, tribencilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-toluidina, N,N-dimetil-p-aminopiridina, N-metil-pirrolidina, N-metil-piperidina, N-metilimidazol, N-metil-pirazol, N-metil-morfolina, N-metil-hexametilendiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetilamino-piridina, quinolina, α -picolina, β -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, N,N',N'-tetraetilendiamina, quinoxalina, N-propil-diisopropilamina, N-etil-diisopropilamina, N,N'-dimetil-ciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina o trietildiamina.

60

Preferiblemente son de uso aminas terciarias como trietilamina, trimetilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, N,N-dimetil-p-aminopiridina, N-metil-pirrolidina, N-metil-piperidina o N-metil-imidazol, con especial preferencia son de uso trietilamina y N,N-dimetil-p-aminopiridina.

65

La reacción según la invención de compuestos de fórmula (IV), se lleva a cabo haciendo reaccionar en la *tercera etapa de reacción* los compuestos protegidos en la posición 5 de fórmula (IV) en presencia de un coadyuvante de reacción básico, por ejemplo trietilamina o N,N-dimetil-p-aminopiridina, en uno de los diluyentes dados con un ácido carboxílico activado como compuesto de fórmula (V) eventualmente en presencia de un reactivo de acoplamiento.

ES 2 347 292 T3

Como reactivos de acoplamiento para la realización del procedimiento de preparación son de uso los adecuados para la preparación de un enlace éster o amida (véanse, por ejemplo, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, tomo 15/2; Bodansky y col., Peptide Synthesis 2ª ed. (Wiley & Sons, Nueva York 1976) o Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press, Nueva York 1979)). Preferiblemente se proponen los siguientes procedimientos: procedimiento de éster activo con pentaclorofenol (Pcp) o pentafluorofenol (Pfp), N-hidroxisuccinimida (HOSu), N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxamida (HONB), 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) o 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina como componente alcohol, acoplamiento con carbodiimidas como diciclohexilcarbodiimida (DCCI), según el procedimiento de aditivo DCC, o con anhídrido del ácido n-propanofosfónico (PPA) y procedimiento de mezclado-anhídrido con cloruro de pivaloilo, cloroformiato de etilo (EEDQ) y cloroformiato de isobutilo (IIDQ)) o acoplamiento con reactivos de fosfonio, como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino-fosfonio) (BOP), cloruro de ácido bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfonio (BOP-Cl), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-trispirrolidin-fosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP®) o con reactivos de ácido fosfónico, como éster dietílico del ácido cianofosfónico (DEPC) y azida de difenilfosforilo (DPPA), reactivos de uronio, como tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-bis-pentameten-tetrametiluronio (TOPPIP), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil-1,1,3,3-tetrametiluronio (TSTU) o como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) o reactivos de tipo onio como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 1-etil-2-fluoropiridinio (FEP).

Un agente de activación preferido para los ácidos carboxílicos de utilidad según la invención es, por ejemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida.

La duración de reacción en el procedimiento de preparación según la invención puede ser según cada etapa de 5 minutos a 48 horas. En el procedimiento de preparación según la invención se realizan las respectivas reacciones a temperaturas entre -100°C y +200°C, preferiblemente entre -50°C y 150°C, con especial preferencia a temperatura ambiente. Las etapas de reacción según la invención del procedimiento de preparación se pueden llevar a cabo fundamentalmente a presión normal, preferiblemente a presiones de hasta 1500 kPa y eventualmente en atmósfera de gas protector (por ejemplo, nitrógeno, helio o argón).

Para la realización de la *tercera etapa de reacción* se usan por mol de compuesto de fórmula (IV) de 0,5 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,7 a 3,0 moles, con especial preferencia de 2,0 a 3,0 moles en compuesto de fórmula (V) como, por ejemplo, de ácido carboxílico activado.

Tras completarse la reacción se concentra la mezcla de reacción completa. Los productos de fórmula (VI) obtenidos tras el acondicionamiento se pueden purificar de forma habitual, por ejemplo, mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna, sin embargo se pueden hacer reaccionar también adicionalmente sin purificación.

La *cuarta etapa de reacción* en el procedimiento de preparación según la invención se prefiere en presencia de ácido bencenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico. La realización en presencia de ácido para-toluenosulfónico es especialmente preferida.

Para la realización de la cuarta etapa de reacción del procedimiento de preparación según la invención se usa por mol de compuesto de fórmula (VI) en general de 0,1 a 4,0 moles, preferiblemente de 0,1 a 1,0 moles. Con especial preferencia se usa de 0,1 a 1,0 moles de ácido *para*-toluenosulfónico.

Tras completarse la reacción se concentra la mezcla de reacción completa. Los productos de fórmula (I) obtenidos tras el procesamiento se pueden purificar de forma habitual, por ejemplo, mediante recristalización, destilación a vacío o cromatografía en columna, especialmente HPLC preparativa.

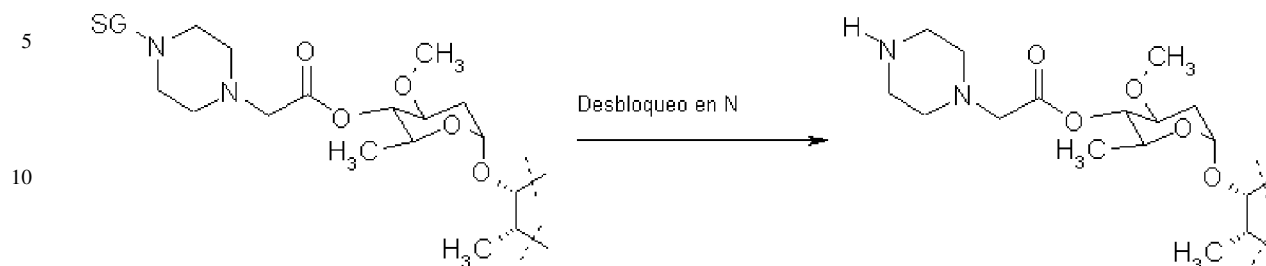
Se ha encontrado además que los derivados de avermectina de fórmula (I) según la invención, en la que R⁴ representa un resto del grupo (G⁷) o (G⁸), en el que la agrupación B tiene el significado anteriormente citado y B contiene la agrupación H-N bien como parte del anillo o como parte de un sustituyente, se obtienen haciendo reaccionar compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un resto del grupo (G⁷) o (G⁸) y en el que B es una agrupación SG-N que contiene un átomo de nitrógeno, bien como parte de un anillo o sustituyentes, y en donde SG representa un grupo protector adecuado, en una *quinta etapa de reacción* en las condiciones de reacción de un desbloqueo de grupos protectores eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción ácido o básico adecuado (esquema de reacción V).

60

65

ES 2 347 292 T3

Esquema de reacción V



SG = Grupo protector adecuado, por ejemplo terc-butiloxycarbonilo (BOC)

20 En este caso se pueden usar para la preparación de compuestos de fórmula (I), por ejemplo, como grupos protectores adecuados para grupos amino carbamatos sustituidos, amidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, derivados de imina, derivados de enamina, derivados de N-sulenilo, derivados de N-sulfonilo o derivados de N-diarilfosfinilo (véase Greene T. W., Wuts P. G. W. in Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc. 1999, "Protection for the Amino Group").

25 Se usan preferiblemente grupos protectores del tipo carbamato.

30 Para el desbloqueo de grupos protectores se pueden usar coadyuvantes de reacción ácidos o básicos según procedimientos conocidos de la bibliografía. En el uso de grupos protectores para grupos amino del tipo carbamato se prefiere usar coadyuvantes de reacción ácidos. En el uso de grupo protector t-butilcarbamato (BOC) se usan, por ejemplo, mezclas de ácidos minerales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como ácido benzoico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico y un diluyente adecuado como agua y/o un disolvente orgánico como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, clorometano, éster etílico de ácido acético, etanol o metanol. Se prefieren mezclas de ácido clorhídrico o ácido acético con agua y/o un disolvente orgánico como éster etílico de ácido acético.

35 Los derivados de avermectina según la invención se pueden presentar en distintas formas polimórficas o como mezcla de distintas formas polimórficas. Tanto los polimorfos puros como también las mezclas polimórficas son objeto de la invención y se pueden usar según la invención.

40 Los derivados de avermectina según la invención son adecuados por su buena tolerancia por las plantas, toxicidad favorable en animales de sangre caliente y buena compatibilidad con el medio ambiente para proteger las plantas y órganos de plantas, para el aumento de cosechas, mejora de la calidad de las cosechas y para combatir plagas animales, especialmente de insectos, arácnidos, helmintos, nematodos y moluscos, que aparecen en la agricultura, en jardinería, en la cría de animales, en bosques, en jardines y en instalaciones de tiempo libre, en la protección de existencias y materiales, así como en el sector de la higiene. Se pueden usar preferiblemente como agentes fitosanitarios. Son eficaces contra los tipos de sensibilidad normal y resistentes, así como contra todos o algunos de los estados de desarrollo. Pertenecen a las plagas citadas anteriormente citadas, entre otros:

50 Del orden de los anopluros (*Phthiraptera*), por ejemplo, *Damalinia spp.*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Trichodectes spp.*

55 De la clase de los arácnidos, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops spp.*, *Aculus spp.*, *Amblyomma spp.*, *Argas spp.*, *Boophilus spp.*, *Brevipalpus spp.*, *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus spp.*, *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus spp.*, *Eriophyes spp.*, *Hemitarsonemus spp.*, *Hyalomma spp.*, *Ixodes spp.*, *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus spp.*, *Oligonychus spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Panonychus spp.*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Rhizoglyphus spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus spp.*, *Tarsonemus spp.*, *Tetranychus spp.*, *Vasates lycopersici*.

60 De la clase de los bivalvos, por ejemplo, *Dreissena spp.*

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus carpophagus*, *Scutigera spp.*

65 Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus spp.*, *Agelastica alni*, *Agriotes spp.*, *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora spp.*, *Anthonomus spp.*, *Anthrenus spp.*, *Apogonia spp.*, *Atomaria spp.*, *Attagenus spp.*, *Bruchidius obtectus*, *Bruchus spp.*, *Ceuthorhynchus spp.*, *Cleonus mendicus*, *Conoderus spp.*, *Cosmopolites spp.*, *Costelytra zealandica*, *Curculio spp.*, *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes spp.*, *Diabrotica spp.*, *Epilachna spp.*, *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes*

ES 2 347 292 T3

5 *bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternachus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.

10 Del orden de los colémbolos, por ejemplo, *Onychiurus armatus*.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*.

15 Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.

20 De la clase de los gasterópodos, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.

25 De la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

35 Además se pueden combatir protozoos como *Eimeria*.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

45 Del orden de los homópteros, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneiocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Cercoplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onuki*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Cocomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrrilla* spp., *Quadraspidotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspis articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialetrodes vaporariorum*, *Trioxa* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.

60 Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp.

65 Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare*, *Porcellio scaber*.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.

ES 2 347 292 T3

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis spp.*, *Alabama argillacea*, *Anticarsia spp.*, *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo spp.*, *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus spp.*, *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chryssorrhoea*, *Euxoa spp.*, *Feltia spp.*, *Galleria mellonella*, *Helicoverpa spp.*, *Heliothis spp.*, *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma spp.*, *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria spp.*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria spp.*, *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris spp.*, *Plutella xylostella*, *Prodenia spp.*, *Pseudaletia spp.*, *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera spp.*, *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia spp.*

Del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa spp.*, *Leucophaea maderae*, *Locusta spp.*, *Melanoplus spp.*, *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ceratophyllus spp.*, *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los sínfilos, por ejemplo, *Scutigera immaculata*.

Del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella spp.*, *Heliothrips spp.*, *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips spp.*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips spp.*, *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips spp.*

Del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharina*.

A los nematodos parásitos de plantas pertenecen, por ejemplo, *Anguina spp.*, *Aphelenchoides spp.*, *Belonoaimus spp.*, *Bursaphelenchus spp.*, *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera spp.*, *Helicocotylenchus spp.*, *Heterodera spp.*, *Longidorus spp.*, *Meloidogyne spp.*, *Pratylenchus spp.*, *Radopholus similis*, *Rotylenchus spp.*, *Trichodorus spp.*, *Tylenchorhynchus spp.*, *Tylenchulus spp.*, *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema spp.*

Los derivados de avermectina según la invención se pueden usar eventualmente en concentraciones o cantidades de aplicación determinadas también como herbicidas, protectores, reguladores del crecimiento o agentes para mejorar las propiedades de las plantas, o como microbicidas, por ejemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluyendo agentes contra viroides) o como agentes contra MLO (organismo similar a micoplasma) y RLO (organismo similar a Rickettsia). Se pueden usar eventualmente también como productos intermedios o de partida para la síntesis de otros principios activos.

Los principios activos se pueden transformar en las formulaciones habituales como soluciones, emulsiones, polvos de pulverización, suspensiones basadas en agua y aceite, polvos, productos en polvo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos de dispersión, concentrados de suspensión-emulsión, sustancias naturales impregnadas con principio activo, sustancias sintéticas impregnadas con principio activo, fertilizantes, así como microencapsulaciones en sustancias poliméricas.

Estas formulaciones se preparan de modo conocido, por ejemplo, mediante mezclado de los principios activos con extensores, como disolventes líquidos y/o vehículos sólidos, eventualmente usando agentes tensioactivos, como agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. La preparación de formulaciones se realiza bien en equipos adecuados o también antes o durante el uso.

Como coadyuvantes pueden ser de uso aquellas sustancias que son adecuadas para conferir al propio agente y a preparaciones derivadas de este (por ejemplo, líquidos de pulverización, desinfectantes de semillas) propiedades especiales, como determinadas propiedades técnicas y/o también propiedades biológicas especiales. Como coadyuvantes típicos se tienen en cuenta: extensores, disolventes y vehículos.

Como extensores son adecuados, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo, de la clase de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalinas, clorobencenos), los alcoholes y polioles (que eventualmente pueden estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), las cetonas (como acetona, ciclohexanona), ésteres (también grasas y aceites) y (poli)éteres, las aminas simples y sustituidas, amidas, lactamas (como N-alquilpirrolidona) y lactonas, las sulfonas y sulfóxidos (como dimetilsulfóxido).

En caso de uso de agua como extensor se pueden usar por ejemplo también disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes líquidos se tienen en cuenta esencialmente: compuestos aromáticos como xileno, tolueno o alquilnaftalina, compuestos aromáticos clorados e hidrocarburos alifáticos clorados como clorobenceno, cloroetileno o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos como ciclohexano o parafina, por ejemplo, fracciones de petróleo, aceites minerales y vegetales, alcoholes como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes polares fuertes como dimetilsulfóxido, así como agua.

ES 2 347 292 T3

Se tienen en cuenta como vehículos sólidos:

por ejemplo, sales de amonio y polvos de rocas naturales como caolín, arcilla, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y polvos de rocas sintéticos como sílice de alta dispersión, óxido y silicatos de aluminio; como vehículos sólidos para gránulos se tienen en cuenta: por ejemplo, rocas naturales rotas y fraccionadas como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como gránulos sintéticos de polvos inorgánicos y orgánicos, así como gránulos de material orgánico como papel, serrín, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes se tienen en cuenta: por ejemplo, agentes emulsionantes no iónicos y aniónicos como éster de ácido graso y polioxietileno, éteres de alcohol graso y polioxietileno, por ejemplo, alquilaril-poliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, así como hidrolizados de albúmina; como agentes de dispersión se tienen en cuenta sustancias no iónicas y/o iónicas, por ejemplo, de las clases de alcohol-POE- y/o POP-éteres, ésteres de ácido y/o de POP- POE, alquil-aril- y/o POP- POE-éteres, aductos grasos y/o de POP-POE, derivados de POE- y/o POP-poliol, aductos de POE- y/o POP-sorbitán o azúcar, sulfatos, sulfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o los aductos de PO-éter correspondientes. Además de oligo- o polímeros adecuados, por ejemplo partiendo de monómeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO y/o PO sólo o en combinación con, por ejemplo, (poli)-alcoholes o (poli)-aminas. Además pueden ser de uso lignina y sus derivados de ácido sulfónico, celulosas simples y modificadas, ácidos sulfónicos aromáticos y/o alifáticos así como sus aductos con formaldehído.

Se pueden usar en las formulaciones adhesivos como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvo, grano o látex, como goma arábiga, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), así como fosfolípidos naturales como cefalina y lecitina y fosfolípidos sintéticos.

Se pueden usar colorantes como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio, azul de Prusia y colorantes orgánicos como colorantes de alizarina, azoicos y de metalftalocianina y oligonutrientes como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Otros aditivos pueden ser sustancias aromáticas, aceites minerales o vegetales eventualmente modificados, ceras y sustancias nutritivas (también oligonutrientes), como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Además pueden estar contenidos estabilizadores como estabilizadores de frío, conservantes, agentes anti-oxidación, agentes fotoprotectores u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física.

Las formulaciones contienen en general entre 0,01 y 95% en peso de principio activo, preferiblemente entre 0,5 y 90%.

El principio activo según la invención puede presentarse en sus formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, mezclado con otros principios activos como insecticidas, atractores, esterilizadores, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, sustancias reguladoras del crecimiento, herbicidas, protectores, fertilizantes o semioquímicos. Son asociados de mezcla especialmente convenientes, por ejemplo, los siguientes:

Fungicidas:

Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico

benalaxilo, benalaxilo-m, bupirimat, quiralaxilo, clozilación, dimetirimol, etirimol, furalaxilo, himexazol, metalaxilo, metalaxilo-m, ofurace, oxadixilo, ácido oxolínico

Inhibidores de la mitosis y división celular

benomilo, carbendazim, dietofencarb, fuberidazol, pencicurona, tiabendazol, tiofanat-metilo, zoxamid

Inhibidores de complejo I de la cadena respiratoria

diflumentorim

Inhibidores de complejo II de la cadena respiratoria

boscalid, carboxina, fenfuram, flutolanilo, furametpir, mepronilo, oxicarboxina, pentiopirad, tifluzamid

Inhibidores de complejo III de la cadena respiratoria

azoxistrobina, ciazofamid, dimoxistrobina, enestrobina, famoxadon, fenamidon, fluoxastrobina, cresoximmetilo, metominostrobin, orisastrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, trifloxistrobina

ES 2 347 292 T3

Desacopladores

dinocap, fluazinam

5 *Inhibidores de la producción de ATP*

fentinacetato, cloruro de fentina, hidróxido de fentina, siltiofam

10 *Inhibidores de la biosíntesis de aminoácidos y proteínas*

andoprim, blastidicin-s, ciprodinilo, casugamicina, clorhidrato de casugamicina hidratado, mepanipirim, piri-metanilo

15 *Inhibidores de transducción de señal*

fenciclonilo, fludioxonilio, quinoxifeno

20 *Inhibidores de la síntesis de grasa y membrana*

clozolinat, iprodiona, procimidona, vinclozolina

ampropilfós, potasio-ampropilfós, edifenfós, iprobenfós (IBP), isoprotilolano, pirazofós

tolclofós-metilo, bifenilo

25 yodocarb, propamocarb, clorhidrato de propamocarb

Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol

30 fenhexamida,

azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-m, epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furconazol, furconazol-cis, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefona, triadimenol, triticonazol, uniconazol, voriconazol, imizalilo, sulfato de imazalilo, oxpoconazol, fenarimol, flurprimidol, nuarimol, pirifenox, triforina, pefurazoato, procloraz, triflumizol, viniconazol,

aldimorf, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, espiroxamina,

40 naftifina, piributicarb, terbinafina

Inhibidores de la síntesis de pared celular

45 bentiavalicarb, bialafós, dimethomorf, flumorf, iprovalicarb, polioxinas, polioxorim, validamicina A

Inhibidores de la biosíntesis de la melanina

50 capropamida, diclocimet, fenoxanilo, ftalida, piroquilona, triciclazol

Inducción de resistencia

acibenzolar-S-metilo, probenazol, tiadinilo

55 *Multisitios*

captafol, captano, clorotalonil, sales de cobre como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, oxin-cobre y mezcla burdeos, diclofluanid, ditianona, dodina, base libre de dodina, ferbam, folpet, fluorofolpet, guazatina, acetato de guazatina, iminocadina, albesilato de iminocadina, triacetato de iminocadina, manganeso-cobre, mancozeb, maneb, metiram, metiram cin, propineb, azufre y preparados de azufre que contienen polisulfuro de calcio, tiram, tolilfluanida, zineb, ziram

Mecanismos desconocidos

65 amibromdol, bentiazol, betoxazina, capsimicina, carvona, quinometionato, cloropicrina, cufraneb, ciflufenamida, cimoxanilo, dazomet, debacarb, diclomezina, diclorofeno, diclorano, difenzoquat, sulfato de difenzoquat metilo, difenilamina, etaboxam, ferimzona, flumetover, flusulfamida, fluopicolid, fluoroimid, hexaclorobenceno, sulfato de 8-hidroxiquinolina, irumamicina, metasulfocarb, metrafenona, isotiocianato de metilo, mildiomi-

ES 2 347 292 T3

cina, natamicina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropilo, octilina, oxamocarb, oxifentína, pentaclorofenol y sales, 2-fenilfenol y sales, piperalina, propanosin-sodio, proquinazid, , pirrolnitrina, quintozeno, tecloftalam, tecnazeno, triazoxid, triclamid, zarilamid, y 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-bencenosulfonamida, 2-amino-4-metil-N-fenil-5-tiazolcarboxamida, 2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridincarbocarbamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, 2,4-dihidro-5-metoxi-2-metil-4-[[[1-[3-(trifluorometil)-fenil]-etiliden]-amino]-oxi]-metil]-fenil]-3H-1,2,3-triazol-3-ona (185336-79-2), 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo, 3,4,5-tricloro-2,6-piridindicarbonitrilo, 2-[[[ciclopropil[(4-metoxifenil)imino]metil]tio]metil]-.alfa-(metoximetilen)-benzacetato de metilo, 4-cloro-alfa-propinilo-N-[2-[3-metoxi-4-(2-propinilo)fenil]etil]-benzacetamida, (2S)-N-[2-[4-[3-(4-clorofenil)-2-propinil]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-butanamida, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, 5-cloro-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-6-(2,4,6-trifluorofenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloroonicotinamida, N-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil-2,4-dicloronicotinamida, 2-butoxi-6-yodo-3-propil-benzopiranon-4-ona, N-[(Z)-[(ciclopropilmetoxi)imino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metil]-2-benzacetamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida, 2-[[[1-[3-(1-fluoro-2-feniletil)oxi]fenil]etiliden]amino]oxi]metil]-.alfa-(metoxiimino)-N-metil-alfaE-benzacetamida, N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-2-(trifluorometil)benzamida, N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(6-metoxi-3-piridinil)-ciclopropanocarboxamida, ácido 1-[4-metoxifenoxi]metil]-2,2-dimetilpropil-1H-imidazol-1-carboxílico, ácido O-[1-[4-metoxifenoxi]metil]-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazol-1-carboxílico, 2-(2-{[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluoropirimidin-4-il]oxi}fenil)-2-(metoxiimino)-N-metilacetamida

25 *Bactericidas:*

bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

30 *Insecticidas/acaricidas/nematicidas:*

Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE)

35 Carbamatos,

por ejemplo alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, alixicarb, aminocarb, bendiocarb, benfuracarb, bufencarb, butacarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofurano, carbosulfano, cloetocarb, dimetilano, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metam-sodio, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb, triazamatos

Organofosfatos,

por ejemplo acefato, azametifós; azinfós (metilo, -etilo), bromofós-etilo, bromo-fenvinfós (-metilo), butatofós, cadusafós, carbofenotiona, cloretifós, clorofenvinfós, cloromefós, cloropirifós (-metilo/etilo), coumafós, cianofenós, cianofós, clorofenvinfós, demetón-S-metilo, demeton-S-metilsulfona, dialifós, diazinona, diclofentona, diclorovós/DDVP, dicrotofós, dimetoato, dimetilvinfós, dioxabenzofós, disulfotona, EPN, etiona, etopofós, etrimfós, famfur, fenamifós, fenitrotiona, fensulfotona, fentiona, flupirazofós, fonofós, formotiona, fosmetilano, fostiazato, heptenofós, yodofenós, iprobenfós, isazofós, isofenós, o-aa-lilato de isopropilo, isoxationa, malationa, mecarbam, metacrifós, metamidofós, metidationa, mevinfós, monocrotofós, naled, ometoato, oxidemeton-metilo, parationa, (-metilo/-etilo), fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidona, fosfocarb, foxim, pirimifós (-metilo/-etilo), fosfenofós, propafós, propetamfós, protiofós, protoato, piraclófós, piridafentiona, piridationa, quinalfós, sebufos, sulfotep, sulprofós, tebupirifós, temefós, terbufós, tetraclorvinfós, tiometona, triazofós, triclorofona, vamidotona

Moduladores del canal de sodio/bloqueadores del canal de sodio dependientes de la tensión

Piretroides,

por ejemplo acrinatrina, aletrina, (d-cis-trans, d-trans), beta-ciflutrina, bifentrina, bioaletrina, isómero de bioaletrina-S-ciclopentilo, bioetanometrina, biopermetrina, bioresmetrina, clovaportrina, cis-cipermetrina, cis-resmetrina, cis-permetrina, clocitrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina (alfa-beta-, teta-, zeta-), cifenotrina, deltametrina, empentrina (isómero 1R), esfen-valerato, etofenprox, fenflutrina, fenpropatrina, fenpiritrina, fenvalerato, flubrocitrinato, flucitrinato, flufenprox, flumetrina, fluvalinato, fubfenprox, gamma-cihalotrina, imiprotrina, cadetrina, lambda-cihalotrina, metoflutrina, permetrina (cis-, trans-), fenotrina (isómero 1R-trans), praletrina, proflutrina, proftrifenbute, piresmetrina, resmetrina, RU 15525, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, talaetrina, tetrametrina (isómero 1R), tralometrina, trans-flutrina, ZXI 8901, piretrinas (piretro)

ES 2 347 292 T3

DDT

Oxadiazinas,

5 por ejemplo, indoxacarb

Semicarbazonas

por ejemplo, metaflumizona (BAS 3201)

10

Agonistas/antagonistas del receptor de acetilcolina

Cloronicotinilos,

15 por ejemplo, acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid, tiametoxam, AKD-1022, imidaclotiz

nicotina, bensultap, cartap

20

Moduladores del receptor de acetilcolina

espinosinas,

por ejemplo, espinosad y espinotoram

25

Antagonistas del canal de cloruro controlado por GABA

organoclorados,

30

por ejemplo, canfeclor, clordano, endosulfano, gamma-HCH, HCH, heptaclor, lindano, metoxiclor

fiproles,

por ejemplo, acetoprol, etiprol, fipronilo, pirafluprol, piriprol, vaniliprol

35

Activadores del canal de cloruro

mectinas,

40

por ejemplo, abamectina, emamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, lepimectina, milbemicina, latidectina, selamectina, doramectina, eprinomectina, moxidectina

Agonistas del receptor de latrofilina

45

depsipéptidos como, por ejemplo, depsipéptidos cicl.,

por ejemplo, emodepsid

Miméticos de hormonas juveniles,

50

por ejemplo, diofenolán, epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tripreno

Agonistas/disruptores de Ecdyson

55

diacilhidrazinas,

por ejemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida

Inhibidores de biosíntesis de quitina

60

benzoilureas,

por ejemplo, bistriflurón, clofluazurón, diflubenzurón, fluazurón, fluciclozurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón, triflumurón,

65

buprofezina

ciromazina

ES 2 347 292 T3

Inhibidores de la fosforilación oxidativa, disruptores de ATP

diafentiurón

5 compuestos de organoestaño

por ejemplo, azociclotina, cihexatina, óxidos de fenbutatina

Desacopladores de la fosforilación oxidativa mediante interrupción del gradiente de protón H

10

pirroles,

por ejemplo, clorofenapir

15

dinitrofenoles,

por ejemplo, binapacirl, dinobutón, dinocap, DNOC,

Inhibidores del transporte de electrones parte I

20

METI,

por ejemplo, fenazaquina, fenpiroximato, pirimidifén, piridabén, tebufenpirad, tolfenpirad

25

hidrametilnón

dicofol

Inhibidores del transporte de electrones parte II

30

rotenonas

Inhibidores del transporte de electrones parte III

35

acequinocilo, fluacripirim

Disruptores microbianos de la membrana intestinal de insectos

cepas de *Bacillus thuringiensis*

40

Inhibidores de la síntesis de grasa

ácidos tetrónicos,

45

por ejemplo, espirodiclofeno, espiromesifeno

ácidos tetrámicos,

por ejemplo, espirotetramato, cis-3-(2,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-metoxi-1-azaespiro[4.5]dec-3-en-2-ona

50

carboxamidas,

por ejemplo, flonicamida

55

agonistas octopaminérgicos,

por ejemplo, amitraz

Inhibidores de ATPasa estimulada por magnesio,

60

propargita

Análogos de nereistoxina,

65

por ejemplo, hidrogenoxalato de tiociclám, triosultap-sodio

ES 2 347 292 T3

Agonistas del receptor de rianodina,

dicarboxamida del ácido benzoico,

5 por ejemplo, flubendiamida

antranilamidas,

10 por ejemplo, rinaxipir (3-bromo-N-{4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazole-5-carboxamida)

Compuestos biológicos, hormonas o feromonas,

15 azadiractina, *Bacillus spec.*, *Beauveria spec.*, *codlemona*, *Metarrhizium spec.*, *Paecilomyces spec.*, *turingiensi-na*, *Verticillium spec.*

Principios activos con mecanismos de acción desconocidos o no específicos

20 agentes fumigantes,

por ejemplo, fosfuro de aluminio, bromuro de metilo, fluoruro de sulfuro

antinutritivos,

25 por ejemplo, criolita, flonicamid, pimetrozina

inhibidores del crecimiento de ácaros,

30 por ejemplo, clofetezina, etoxazol, hexitiazox

35 amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, buprofezina, quinometionato, clordimeform, clorobenzilato, cloropicrina, clotiazobeno, ciclopreno, ciflumetofeno, diciclanil, fenoxacrim, fentripanil, flubenzimina, flufenerim, flutenzina, Gossyplure, hidrametilnona, japoniluro, metoxadiazona, vaselina, butóxido de piperonilo, oleato de potasio, piridalilo, sulfluramida, tetradifón, tetrasul, triaratenol, verbutín.

40 Es también posible una mezcla con otros principios activos conocidos como herbicidas, fertilizantes, reguladores del crecimiento, protectores, productos semioquímicos o también con agentes para mejorar las propiedades de las plantas.

45 Los principios activos según la invención se pueden presentar además en el uso como insecticidas en sus formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, mezclados con sinergistas. Los sinergistas son compuestos mediante los que se controla el efecto de los principios activos, sin que el sinergizador añadido deba ser activo eficaz por sí mismo.

50 Los principios activos según la invención se pueden presentar además en el uso como insecticidas en sus formulaciones comerciales, así como en las formas de aplicación preparadas a partir de estas formulaciones, en mezclas con sustancias inhibitoras que reducen la degradación del principio activo después de la aplicación en el entorno de las plantas, sobre la superficie de las partes de la planta o en los tejidos de la planta.

55 El contenido de principio activo de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comerciales puede variar en amplios intervalos. La concentración de principio activo de las formas de aplicación puede encontrarse de 0,00000001 hasta 95% en peso de principio activo, preferiblemente entre 0,00001 y 1% en peso.

La aplicación tiene lugar en uno de los modos habituales adaptados a las formas de aplicación.

60 De acuerdo con la invención se pueden tratar todas las plantas y partes de planta. Por plantas se entiende, a este respecto, todas las plantas y poblaciones de plantas como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de aparición natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse mediante procedimientos de cultivo y optimización convencionales o mediante procedimientos biotecnológicos y de tecnología genética o combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo las variedades de plantas protegibles por el derecho de protección de variedades o las variedades de plantas no protegibles. Por partes de planta deben entenderse todas las partes y órganos de la planta aéreos y subterráneos, como brote, hoja, flor y raíz, citándose por ejemplo hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos y semillas, así como raíces, tubérculos y rizomas. Pertenecen a las partes de planta también productos de cosecha así como material de reproducción vegetativa y generativa, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, acodos y semillas.

ES 2 347 292 T3

El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con los principios activos se realiza directamente o mediante exposición a su entorno, espacio vital o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, dispersión, deposición, inyección y en material reproductivo, especialmente en semillas, además mediante camisas de una o varias capas.

5

Como ya se ha citado anteriormente, pueden tratarse según la invención todas las plantas y sus partes. En una forma de realización preferida, se tratan tipos de plantas y variedades de plantas de origen silvestre u obtenidos mediante procedimientos de cultivo biológico convencional, como cruzamiento o fusión de protoplastos, así como sus partes. En una forma de realización preferida adicional, se tratan plantas transgénicas y tipos de plantas que se han obtenido mediante procedimientos de tecnología genética eventualmente en combinación con procedimientos convencionales (organismos modificados genéticamente) y sus partes. Los términos “partes” o “partes de plantas” o “partes de planta” se han ilustrado anteriormente.

10

De forma especialmente preferida, se tratan plantas según la invención de las variedades de plantas respectivamente comerciales o que se encuentran en uso. Por variedades de plantas, se entienden plantas con nuevas propiedades (“rasgos”), que se crían tanto mediante cultivo convencional, mediante mutagénesis o mediante técnicas de ADN recombinante. Éstas pueden ser variedades, biotipos y genotipos.

15

Según el tipo de planta o especie de planta, su hábitat y condiciones de crecimiento (suelo, clima, periodo vegetativo, alimentación), pueden aparecer también efectos superaditivos (“sinérgicos”) mediante el tratamiento según la invención. Así, son posibles, por ejemplo, cantidades de aplicación reducidas y/o ampliaciones del espectro de acción y/o un reforzamiento del efecto de las sustancias y agentes utilizables según la invención, mejor crecimiento de plantas, mayor tolerancia frente a altas o bajas temperaturas, mayor tolerancia a sequía o frente al contenido de agua o sales del suelo, mayor rendimiento de floración, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha, que superan los efectos que realmente se esperan.

20

Pertenecen a las plantas o variedades de plantas transgénicas preferidas según la invención para tratar (obtenidas por ingeniería genética) todas las plantas que mediante la modificación por ingeniería genética han obtenido material genético que confiere a estas plantas propiedades valiosas especialmente ventajosas (“rasgos”). Son ejemplos de dichas propiedades mejor crecimiento de planta, tolerancia elevada frente a temperaturas altas o bajas, tolerancia aumentada frente a sequedad o frente al contenido de sal de agua o suelo, rendimiento de floración elevado, recolección facilitada, aceleramiento de la maduración, mayores rendimientos de cosecha, mayor calidad y/o mayor valor nutritivo de los productos de cosecha, mayor capacidad de almacenamiento y/o procesabilidad de los productos de cosecha. Son ejemplos adicionales y especialmente destacados de dichas propiedades una defensa elevada de las plantas frente a plagas animales y microbianas, como frente a insectos, ácaros, hongos fitopatógenos, bacterias y/o virus, así como una tolerancia elevada de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas. Como ejemplos de plantas transgénicas, se citan las plantas de cultivo importantes como cereales (trigo, arroz), maíz, soja, patata, remolacha, tomate, guisante y otras variedades de verduras, algodón, tabaco, colza, así como plantas frutales (con los frutos manzana, pera, frutos cítricos y uvas de vino), siendo especialmente destacadas maíz, soja, patata, algodón, tabaco y colza. Como propiedades (“rasgos”), se destacan especialmente la defensa elevada de las plantas frente a insectos, arácnidos, nemátodos y caracoles, especialmente por aquellas toxinas generadas en las plantas mediante el material genético de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, mediante los genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c Cry2Ab, Cry3Bb y CryIF, así como sus combinaciones) (en adelante, “plantas Bt”). Como propiedades (“rasgos”), se destacan también especialmente la defensa elevada de las plantas frente a hongos, bacterias y virus mediante resistencia sistémica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexinas, desencadenantes, así como genes de resistencia y las correspondientes proteínas y toxinas expresadas. Como propiedades (“rasgos”), se destacan especialmente también la tolerancia elevada de las plantas frente a determinados principios activos herbicidas, por ejemplo, imidazolinonas, sulfonilureas, glifosato o fosfotricina (por ejemplo, gen “PAT”). Los genes que confieren las propiedades respectivamente deseadas (“rasgos”) pueden aparecer también en combinaciones entre sí en las plantas transgénicas. Como ejemplos de “plantas Bt”, se citan variedades de maíz, variedades de algodón, variedades de soja y variedades de patata, que se comercializan con las referencias comerciales YIELD GARD® (por ejemplo, maíz, algodón, soja), KnockOut® (por ejemplo, maíz), StarLink® (por ejemplo, maíz), Bollgard® (algodón), Nucotr® (algodón) y NewLeaf® (patata). Como ejemplos de plantas tolerantes a herbicida, se citan variedades de maíz, variedades de algodón y variedades de soja que se comercializan con las referencias comerciales Roundup Ready® (tolerancia frente a glifosato, por ejemplo, maíz, algodón, soja), Liberty Link® (tolerancia frente a fosfotricina, por ejemplo, colza), IMI® (tolerancia frente a imidazolinonas) y STS® (tolerancia frente a sulfonilureas, por ejemplo, maíz). Como plantas resistentes a herbicida (criadas convencionalmente con tolerancia a herbicida), se citan también las variedades comercializadas con la referencia Clearfield® (por ejemplo, maíz). Por supuesto, estas indicaciones son válidas también para las variedades de plantas desarrolladas en el futuro o presentes en el mercado futuro con estas u otras propiedades genéticas desarrolladas en el futuro (“rasgos”).

30

40

45

50

55

60

Las plantas citadas se pueden tratar de forma especialmente ventajosa según la invención con los derivados de avermectina o mezclas de principios activos según la invención. Los intervalos preferidos dados anteriormente en los principios activos o mezclas son también válidos para el tratamiento de estas plantas. Se destaca especialmente el tratamiento de plantas con los compuestos o mezclas citados especialmente en el presente texto.

65

Los principios activos según la invención actúan no sólo contra plagas de plantas, higiene y existencias, sino también en el sector médico veterinario. Estos son especialmente efectivos contra parásitos animales (ecto- y endoparásitos) como, por ejemplo, garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros chupadores, moscas (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parásitas, piojos, malófagos de pelo, malófagos de pluma y pulgas.

Pertenecen a estos parásitos:

Del orden de los anoplúridos, por ejemplo, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, o *Solenopotes spp.*. *Insbesondere Linognathus setosus, Linognathus vituli, Linognathus ovillus, Linognathus oviformis, Linognathus pedalis, Linognathus stenopsis, Haematopinus asini macrocephalus, Haematopinus eurysternus, Haematopinus suis, Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Phylloera vastatrix, Phtirus pubis o Solenopotes capillatus.*

Del orden de los Mallophagida y los subórdenes Amblycerina así como Ischnocerina, por ejemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.* o *Felicola spp.*. *Insbesondere Bovicola bovis, Bovicola ovis, Bovicola limbata, Damalina bovis, Trichodectes canis, Felicola subrostratus, Bovicola caprae, Lepikentron ovis o Werneckiella equi.*

Del orden de los dípteros y los subórdenes nematoceros, así como 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.*, *Melophagus spp.*, *Rhinoestrus spp.*, o *Tipula spp.*. *Insbesondere Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes taeniorhynchus, Anopheles gambiae, Anopheles maculipennis, Calliphora erythrocephala, Chrysozona pluvialis, Culex quinquefasciatus, Culex pipiens, Culex tarsalis, Fannia canicularis, Sarcophaga carnaria, Stomoxys calcitrans, Tipula paludosa, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Simulium reptans, Phlebotomus papatasi, Phlebotomus longipalpis, Odagmia ornata, Wilhelmsia equina, Boophthora erythrocephala, Tabanus bromius, Tabanus spodopterus, Tabanus atratus, Tabanus sudeticus, Hybomitra ciurea, Chrysops caecutiens, Chrysops relictus, Haematopota pluvialis, Haematopota italica, Musca autumnalis, Musca domestica, Haematobia irritans irritans, Haematobia irritans exigua, Haematobia stimulans, Hydrotaea irritans, Hydrotaea albipuncta, Chrysomya chloropyga, Chrysomya bezziana, Oestrus ovis, Hypoderma bovis, Hypoderma lineatum, Pržhevalskiana silenus, Dermatobia hominis, Melophagus ovinus, Lipoptena capreoli, Lipoptena cervi, Hippobosca variegata, Hippobosca equina, Gasterophilus intestinalis, Gasterophilus haemorroidalis, Gasterophilus inermis, Gasterophilus nasalis, Gasterophilus nigricornis, Gasterophilus pecorum, Braula coeca.*

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Tunga spp.* *Xenopsylla spp.* o *Ceratophyllus spp.*, *Insbesondere Ctenocephalides canis, Ctenocephalides felis, Pulex irritans, Tunga penetrans o Xenopsylla cheopis.*

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

Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.* o *Supella longipalpa.*

De la subclase de los ácaros (Acarina) y los órdenes de los Meta- así como Mesostigmata, por ejemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Rhipicephalus (Boophilus) spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemaphysalis spp.*, *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Dermanyssus spp.*, *Ornithonyssus spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Raillietia spp.*, *Sternostoma spp.*, *Varroa spp.* o *Acarapis spp.*. *Insbesondere Argas persicus, Argas reflexus, Ornithodoros moubata, Otobius megnini, Rhipicephalus (Boophilus) microplus, Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus, Rhipicephalus (Boophilus) annulatus, Rhipicephalus (Boophilus) calceratus, Hyalomma anatolicum, Hyalomma aegypticum, Hyalomma marginatum, Hyalomma transiens, Rhipicephalus evertsi, Ixodes ricinus, Ixodes hexagonus, Ixodes canisuga, Ixodes pilosus, Ixodes rubicundus, Ixodes scapularis, Ixodes holocyclus, Haemaphysalis concinna, Haemaphysalis punctata, Haemaphysalis cinnabarina, Haemaphysalis otophila, Haemaphysalis leachi, Haemaphysalis longicornis, Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor pictus, Dermacentor albipictus, Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis, Hyalomma mauritanicum, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus bursa, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus capensis, Rhipicephalus turanicus, Rhipicephalus zambeziensis, Amblyomma americanum, Amblyomma variegatum, Amblyomma maculatum, Amblyomma hebraeum, Amblyomma cajennense, Dermanyssus gallinae, Ornithonyssus bursa, Ornithonyssus sylviarum o Varroa jacobsoni.*

Del orden de los actinédidos (*Prostigmata*) y acarídidos (*Astigmata*), por ejemplo, *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletiella 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.* o *Laminosioptes spp.*. *Insbesondere Cheyletiella yasguri, Cheyletiella blakei, Demodex canis, Demodex bovis, Demodex ovis, Demodex caprae, Demodex equi, Demodex caballi, Demodex suis, Neotrombicula autumnalis, Neotrombicula desaleri, Neoschöngastia xerothermobia, Trombicula akamushi, Otodectes cynotis, Notoedres cati, Sarcoptes canis, Sarcoptes bovis, Sarcoptes ovis, Sarcoptes rupicaprae (=S. caprae), Sarcoptes equi, Sarcoptes suis, Psoroptes ovis, Psoroptes cuniculi, Psoroptes equi, Chorioptes bovis, Psoergates ovis, Pneumonyssoides Mange, Pneumonyssoides caninum o Acarapis woodi.*

ES 2 347 292 T3

Los derivados de avermectina según la invención son adecuados también para combatir artrópodos que atacan a animales útiles agrícolas como, por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, caballos, cerdos, asnos, camellos, búfalos, conejos, gallinas, pavos, patos, gansos, abejas, mascotas tales como, por ejemplo, perros, gatos, aves domésticas, peces de acuario, así como los denominados animales de ensayo como, por ejemplo, hámsteres, conejillos de indias, ratas y ratones. Mediante el combate de estos artrópodos, deben reducirse los fallecimientos y reducciones de rendimiento (de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel, etc.), de modo que mediante el uso de los principios activos de acuerdo con la invención es posible una cría de animales más económica y sencilla.

La aplicación de los principios activos de acuerdo con la invención se realiza de modo conocido en el sector veterinario y en la cría de animales mediante administración por vía entérica en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, brebajes, gránulos, pastas, bolos, procedimiento a través de la alimentación, supositorios, mediante administración por vía parenteral como, por ejemplo, mediante inyecciones (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, entre otras), implantes, mediante administración por vía nasal, mediante aplicación dérmica en forma, por ejemplo, de inmersión o baño (remojo), pulverización (pulverizador), vertido (vertido dorsal y en la cruz), lavado, empolvado, así como con ayuda de cuerpos de moldeo que contienen principios activos como collares, marcas en la oreja, marcas en el rabo, brazaletes, ronzales, dispositivos de marcaje, etc.

En la aplicación para ganado, aves de corral, mascotas, etc., se puede usar los principios activos de fórmula (I) como formulaciones (por ejemplo, polvos, emulsiones, agentes fluidos) que contienen el principio activo en una cantidad de 1 a 80% en peso, directamente o después de dilución a 100 a 10.000 veces, o se usan como baño químico.

Además se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención muestran un elevado efecto insecticida frente a insectos que degradan materiales industriales.

Por ejemplo y preferiblemente, sin embargo sin limitación, se citan los siguientes insectos:

escarabajos como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.* *Tryptodendron spec.* *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* *Dinoderus minutus*;

heminópteros como *Sirex juvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus*, *Urocerus augua*;

termitas como *Kaloterms flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis*, *Coptotermes formosanus*;

lepismas como *Lepisma saccharina*.

Por materiales industriales se entiende en el presente contexto materiales no vivos como, por ejemplo, plásticos, adhesivos, colas, papeles y cartones, cuero, madera, productos del procesamiento de la madera y agentes de ecubrimiento.

Los agentes listos para uso pueden contener eventualmente otros insecticidas y eventualmente uno o varios fungicidas.

En lo que respecta a asociados de mezcla adicionales posibles se hace referencia a los insecticidas y fungicidas citados anteriormente.

Al mismo tiempo se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la protección de objetos contra la incrustación, especialmente cascos de embarcaciones, tamices, redes, edificios, atracaderos y balizas que se encuentren en contacto con agua de mar o salobre.

Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención solos o en combinaciones con otros principios activos como agentes anti-incrustación.

Los principios activos son adecuados también para el combate de parásitos animales en protección del hogar, higiene y provisiones, especialmente insectos, arácnidos y ácaros que se originan en espacios cerrados como, por ejemplo, viviendas, naves de fábricas, oficinas, cabinas de vehículos, entre otros. Estos se pueden usar para combatir estos parásitos solos o en combinación con otros principios activos o coadyuvantes en productos insecticidas para el hogar. Estos son efectivos contra variedades sensibles y resistentes así como contra todos los estados de desarrollo. A estos parásitos pertenecen:

Del orden de los escorpionideos, por ejemplo, *Buthus occitanus*.

Del orden de los acarinos, por ejemplo, *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Bryobia ssp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Glyciphagus domesticus*, *Ornithodoros moubat*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Trombicula alfreddugesi*, *Neutrombicula autumnalis*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides forinae*.

ES 2 347 292 T3

Del orden de los *Araneae*, por ejemplo, *Aviculariidae*, *Araneidae*.

Del orden de los opiliones, por ejemplo, *Pseudoscorpiones chelifer*, *Pseudoscorpiones cheiridium*, *Opiliones phalangium*.

Del orden de los isópodos, por ejemplo, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

Del orden de los diplópodos, por ejemplo, *Blaniulus guttulatus*, *Polydesmus spp.*

Del orden de los quilópodos, por ejemplo, *Geophilus carpophagus*.

Del orden de los *Zygentoma*, por ejemplo, *Ctenolepisma spp.*, *Lepisma saccharina*, *Lepismodes inquilinus*.

Del orden de los blatarios, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Blattella asahinai*, *Leucophaea maderae*, *Panchlora spp.*, *Parcoblatta spp.*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Supella longipalpa*.

Del orden de los *Saltatoria*, por ejemplo, *Acheta domesticus*.

Del orden de los dermápteros, por ejemplo, *Forficula auricularia*.

Del orden de los isópteros, por ejemplo, *Kaloterme spp.*, *Reticuliterme spp.*

Del orden de los psocópteros, por ejemplo, *Lepinatus spp.*, *Liposcelis spp.*

Del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Anthrenus spp.*, *Attagenus spp.*, *Dermestes spp.*, *Latheticus oryzae*, *Necrobia spp.*, *Ptinus spp.*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*.

Del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles spp.*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Drosophila spp.*, *Fannia canicularis*, *Musca domestica*, *Phlebotomus spp.*, *Sarcophaga carnaria*, *Simulium spp.*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*.

Del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Achroia grisella*, *Galleria mellonella*, *Plodia interpunctella*, *Tinea cloacella*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Camponotus herculeanus*, *Lasius fuliginosus*, *Lasius niger*, *Lasius umbratus*, *Monomorium pharaonis*, *Paravespula spp.*, *Tetramorium caespitum*.

Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pemphigus spp.*, *Phylloera vastatrix*, *Phthirus pubis*.

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Rhodinus prolixus*, *Triatoma infestans*.

La aplicación en el campo de los insecticidas domésticos se realiza solo o en combinación con otros principios activos adecuados como ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, piretroides, neonicotinoides, reguladores del crecimiento o principios activos de otras clases de insecticidas conocidas.

La aplicación se realiza en aerosoles, pulverizadores sin presión, por ejemplo, pulverizadores de bombeo y atomización, nebulizadores automáticos, nebulizadores, espumas, geles, productos de vaporización con placas vaporizadoras de celulosa o plástico, vaporizadores de líquido, vaporizadores de gel y membrana, vaporizadores propulsores, sistemas de vaporización sin energía o pasivos, papeles antipollas, saquitos antipollas y geles antipollas, en forma de gránulos o polvos, en cebos dispersados o trampas con cebo.

El tratamiento según la invención de plantas y partes de planta con las combinaciones de principios activos se realiza directamente o mediante exposición a su entorno, espacio vital o espacio de almacenamiento según los procedimientos de tratamiento habituales, por ejemplo, mediante inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, dispersión, extensión, y en material reproductivo, particularmente en semillas, además mediante camisas de una o varias capas.

Especialmente son adecuadas las mezclas según la invención para el tratamiento de semillas. Se prefieren citar a este respecto las combinaciones según la invención citadas anteriormente como preferidas o especialmente preferidas. Una gran parte del daño provocado por parásitos en plantas de cultivo se produce ya con la infestación de la semilla

durante el almacenamiento y tras la colocación de la semilla en el suelo así como durante e inmediatamente tras la germinación de las plantas. Esta fase es especialmente crítica ya que las raíces y brotes de la planta en crecimiento son especialmente sensibles y un pequeño daño ya puede conducir a la muerte de toda la planta. Por tanto, hay un interés especialmente grande en proteger la semilla y la planta en germinación con el uso de agentes adecuados.

5 Se conoce desde hace tiempo combatir parásitos con el tratamiento de la semilla de plantas y es objeto de mejoras continuas. Con todo, resultan en el tratamiento de semillas una serie de problemas que no siempre se pueden resolver de forma satisfactoria. De este modo es deseable desarrollar procedimientos para la protección de la semilla y de la planta en germinación, que hagan prescindible el esparcimiento de agentes fitosanitarios tras la siembra o tras la
10 emergencia de las plantas. Es además deseable optimizar la cantidad de principio activo usado, de modo que la semilla y la planta en germinación se protejan del mejor modo posible contra la infestación por parásitos, pero sin que la planta propiamente se dañe con el principio activo usado. Especialmente los procedimientos para el tratamiento de semilla deberían comprender también las propiedades insecticidas intrínsecamente, para conseguir una protección óptima de la semilla y también de la planta en germinación con un gasto mínimo en agente fitosanitario.

15 La presente invención se refiere por tanto especialmente también a un procedimiento para la protección de semillas y plantas en germinación frente a la infestación por parásitos, en el que se tratan semillas con un agente según la invención. La invención se refiere igualmente al uso de los agentes según la invención para el tratamiento de semillas para la protección frente a parásitos de la semilla y de la planta generada a partir de esta. Además la invención se
20 refiere a semillas que se trataron para la protección frente a parásitos con un agente según la invención.

Una de las ventajas de la presente invención es que en base a las especiales propiedades sistémicas de los agentes según la invención el tratamiento de la semilla con estos agentes no sólo protege la semilla propiamente frente a
25 parásitos, sino también las plantas que surgen de esta tras la emergencia. De este modo se puede realizar el tratamiento del cultivo directamente en el momento de la siembra o poco después de la misma.

Otra ventaja consiste en el aumento sinérgico de la actividad insecticida de los agentes según la invención frente al principio activo individual insecticida, que surge de la actividad que se espera de los dos principios activos usados
30 individuales. Es ventajoso también el aumento sinérgico de la actividad fungicida de los agentes según la invención frente al principio activo individual fungicida, que surge de la actividad que se espera del principio activo usado individual. Por tanto es posible una optimización de la cantidad de principios activos usados.

Igualmente se prevé como ventajoso que se puedan usar las mezclas según la invención especialmente también en
35 semillas transgénicas, en donde las plantas que surgen de esta semilla son capaces de expresar una proteína dirigida contra parásitos. Con el tratamiento de tal semilla con los agentes según la invención se pueden controlar determinados parásitos con la expresión, por ejemplo, de la proteína insecticida, y además se guarnecen de daños con los agentes según la invención.

Los agentes según la invención son adecuados para la protección de semillas de cualquier variedad de planta que
40 ya se citó previamente, que se usan en agricultura, en el invernadero, en bosques o en jardinería. A este respecto, en cuanto a semillas se trata especialmente de maíz, cacahuete, canola, colza, amapola, soja, algodón, remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera), arroz, mijo, trigo, cebada, avena, centeno, girasol, tabaco, patata o verduras (por ejemplo, tomates, brotes de col). Los agentes según la invención son adecuados igualmente para el
45 tratamiento de semilla de plantas frutales y verduras como las ya citadas anteriormente. Es de especial importancia el tratamiento de semilla de maíz, soja, algodón, trigo y canola o colza.

Como se mencionó anteriormente es también de especial importancia el tratamiento de semillas transgénicas con un agente según la invención. A este respecto se trata en cuanto a la semilla de plantas que contienen en general al
50 menos un gen heterólogo, que controla la expresión de un polipéptido especialmente con propiedades insecticidas. A este respecto los genes heterólogos en semillas transgénicas pueden provenir de microorganismos como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* o *Gliocladium*. La presente invención es adecuada especialmente para el tratamiento de semilla transgénica, que contiene al menos un gen heterólogo, que se deriva de *Bacillus sp.* y este producto génico muestra actividad contra barrenador del maíz y/o gusano de la raíz del maíz. Con especial preferencia se trata a este respecto en cuanto al gen heterólogo del derivado de *Bacillus thuringiensis*.

55 En el marco de la presente invención se aplica el agente según la invención sólo o en una formulación adecuada sobre la semilla. Preferiblemente se trata la semilla en un estado en el que es tan estable que no se produce daño alguno en el tratamiento. En general se puede realizar el tratamiento de la semilla en cualquier momento entre la cosecha y la siembra. Normalmente se usa semilla que se separó de la planta y se liberó de mazorcas, cáscaras, tallos, vainas, lana o sarcocarpio.

60 En general se debe prestar atención en el tratamiento de la semilla a que la cantidad del agente según la invención aplicada sobre la semilla y/o otros aditivos se seleccione de forma que no se perjudique la germinación de la semilla o no dañe la planta que surge de esta. Se debe prestar atención especialmente con principios activos que pueden mostrar
65 en determinadas cantidades de aplicación efectos fitotóxicos.

Ejemplos de preparación

Avermectina B₁ monosacárido (III-1) (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

5 Se agita una solución de 13,52 g de abamectina (II-1) en 170 ml de 2-propanol y 1,7 ml de ácido sulfúrico concentrado durante 20 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo en gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con ciclohexano/éster etílico de ácido acético (5:2). Se obtiene 6,83 g de avermectina B₁ monosacárido (III-1) como sólido incoloro.

10

5-O-terc-Butildimetilsilil-avermectina B₁ monosacárido (IV-1) (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

15 Se añade a una solución de 6,8 g de avermectina B₁ monosacárido (III-1) en 31 ml de *N,N*-dimetilformamida, 4,1 g de imidazol y 2,2 g de cloruro de *terc*-butildimetilsililo y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras adición de ciclohexano y éster etílico de ácido acético (1:1) se lava con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo en gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con ciclohexano/éster etílico de ácido acético (4:1). Se obtiene 4,4 g de 5-O-terc-butildimetilsilil-avermectina B₁ monosacárido (IV-1) como sólido incoloro.

20

5-O-terc-Butildimetilsilil-4'-O-(ciclopropilcarbonil)-avermectina B₁ monosacárido (VI-1) (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

25 Se disuelven 150 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-avermectina B₁ monosacárido (IV-1) en 15 ml de diclorometano. Se añaden en argón 102 mg de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, 65 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 46 mg de ácido ciclopropan-carboxílico y algo de tamiz molecular y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se filtra el residuo en gel de sílice (gel de sílice 60 - Merck, tamaño de partícula: 0,04 a 0,063 mm) con ciclohexano/éster etílico del ácido acético (4:1). Se obtiene 150 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4'-O-(ciclopropilcarbonil)-avermectina B₁ monosacárido (VI-1).

30

35 CL-EM: 933,6 (M+Na, 80%) C₅₁H₇₈O₁₂Si (911,251)

Tiempo de retención: 20,5 min (22 min)

35

Procedimiento A

40

Ejemplo 1

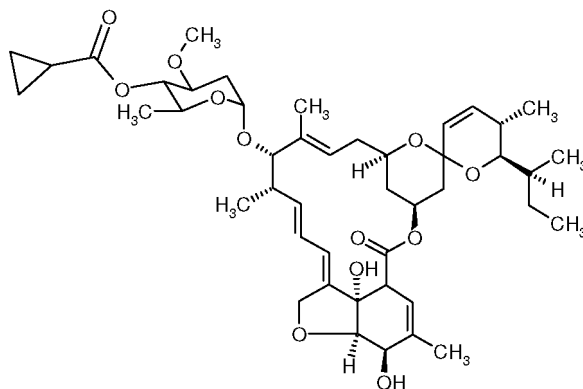
4'-O-(Ciclopropilcarbonil)-avermectina B₁ monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

45

50

55

60



65 Se añaden a una solución de 150 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4'-O-(ciclopropil-carbonil)-avermectina B₁ monosacárido (VI-1) en metanol absoluto 6 mg de ácido 4-toluenosulfónico y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster etílico de ácido acético, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (detector con dispositivo de fotodiodo Waters 2996, columna de 245 nm, x Terra Prep MS C18, 5 μm, 19 x 100 mm, flujo 20 ml/min de agua/acetonitrilo). Se obtienen 47 mg de 4'-O-(ciclopropilcarbonil)-avermectina B₁ monosacárido.

ES 2 347 292 T3

CL-EM: 797,6 (M+H, 60%) C₄₅H₆₄O₁₂, PM: 796,989

Tiempo de retención: 15,70 min (22 min)

5 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,85-0,96 (m, 11H), 1,05 (m, sim, 2H), 1,13 (d, J = 6,3, 3H), 1,17 (d, J = 7,0, 3H), 1,45-1,71 (m, 10H), 1,78 (m, sim, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,02 (ddd, J = 12,1, 4,8, 1,6, 1H), 2,21-2,38 (m, 5H), 2,54 (m, sim., 1H), 3,30 (c, J = 2,2, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 11,4, 1,5, 1H), 3,68 (m, sim, 1H), 3,88 (m, sim, 1H), 3,92-3,96 (m, 2H), 3,98 (d, J = 6,3, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,30 (s, ancho, 1H), 4,65-4,73 (m, 3H), 4,82 (d, J = 3,4, 1H), 4,99 (d, J = 8,8, 1H), 5,38-5,44 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 9,9, 2,6, 1H), 5,73-5,79 (m, 3H), 5,88 (m, sim, 1H).


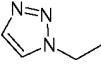
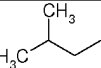


10 RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,41, 8,54, 12,03, 12,93, 12,96, 15,11, 16,36, 17,38, 19,98, 20,20, 27,49, 30,55, 34,23, 34,85, 35,11, 36,61, 39,70, 40,42, 45,66, 57,32, 66,57, 67,68, 68,29, 68,32, 68,45, 74,89, 75,81, 76,14, 79,00, 80,35, 81,95, 94,94, 95,73, 118,00, 118,33, 120,35, 124,80, 127,67, 134,99, 136,34, 137,88, 137,96, 139,69, 173,76, 174,29.

15 De forma análoga se pueden preparar los derivados de avermectina de fórmula (I) (con R⁵ = H) indicados en la tabla siguiente (tabla 2)

20

TABLA 2

25

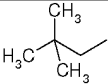
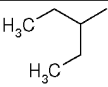

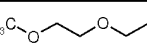

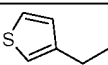
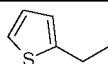
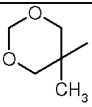
Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
30 2	-HC=CH-	sec-Butilo		7,47 (t, J = 7,5, 2H), 7,59 (t, J = 7,4, 1H), 8,10 (d, J = 7,1, 2H); m/z=833,6 (M+H, 80); T _r =16,75 (22)
35 3	-HC=CH-	sec-Bu		5,27 (d, J = 5,0, 2H), 7,77 (d, J = 7,9, 2H); m/z=838,6 (M+H, 70); T _r =13,86 (22)
40 4	-HC=CH-	sec-Bu		0,99 (dd, J = 6,6, 1,3, 6H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 7H); m/z=813,6 (M+H, 100); T _r =16,89 (22)
45 5	-HC=CH-	sec-Bu		1,24 (s, 9H); m/z= 813,6 (M+H, 80); T _r =16,80 (22)
50 6				1,12-1,21 (m,9H), 2,21-2,43 (m,

55




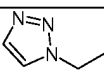
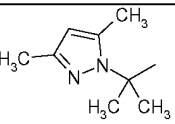
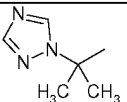

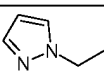
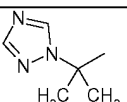
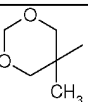
60

65

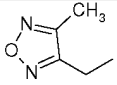
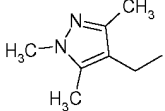
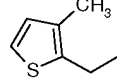
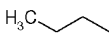
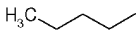
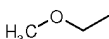
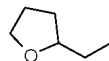
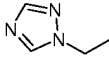
ES 2 347 292 T3

Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
5	-HC=CH-	sec-Bu		7H); m/z= 785,6 (M+H, 100); T _r =15,61 (22)
10	-HC=CH-	sec-Bu		1,07 (s, 9H), 2,22-2,36 (m, 7H); m/z=827,6 (M+H, 70); T _r =17,46 (22)
15	-HC=CH-	sec-Bu		0,90-0,97 (m, 15H), 2,20-2,36 (m, 6H); m/z=827,6 (M+H, 50), 849,6 (M+Na, 20); T _r =17,45 (22)
20	-HC=CH-	sec-Bu		0,89-0,98 (m, 12H), 1,10-1,20 (m, 9H), 2,36-2,48 (m, 1H); m/z=813,6 (M+H, 80); T _r =16,84 (22)
25	-HC=CH-	sec-Bu		3,40 (s, 3H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,74-3,77 (m, 2H), 4,22 (d, J = 0,7, 2H); m/z=867 (M+Na, 40); T _r =14,89 (22)
30	-HC=CH-	sec-Bu		3,25 (c, J = 10,1, 2H); m/z=839,5 (M+H, 50); T _r =15,99 (22)
35	-HC=CH-	sec-Bu		3,71 (s, 2H), 7,07 (dd, J = 5,0, 1,2, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H); m/z=853,5 (M+H, 70), 870,5 (M+NH ₄ , 100); T _r =16,26 (22)
40	-HC=CH-	sec-Bu		3,89 (s, 2H), 6,93/06/99 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H); m/z=853 (M+H, 80); T _r =16,26 (22)
45	-HC=CH-	sec-Bu		1,20 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 2H), 4,30-4,33 (m, 2H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,89 (d, J = 6,3, 1H); m/z=879,6 (M +Na, 50); T _r =15,39 (27)
50	-HC=CH-	sec-Bu		
55	-HC=CH-	sec-Bu		
60	-HC=CH-	sec-Bu		
65	-HC=CH-	sec-Bu		

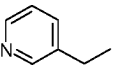
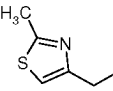
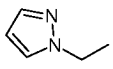


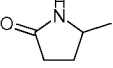
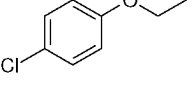
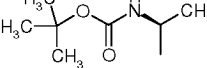
ES 2 347 292 T3

Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
15	-HC=CH-	sec-Bu		0,69-0,73 (m, 2H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,3 (s, 3H); m/z=811,6 (M+H, 40); T _r =16,51 (27)
16	-HC=CH-	sec-Bu		2,79 (c, J = 8, 1H); m/z=825,6 (M+H, 40); T _r =17,25 (27)
17	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		1,20 (d, J = 7,0, 3H), 1,21 (d, J = 7,0, 3H), 2,60 (c, J = 7,0, 1H); m/z=824,6 (M+Na, 20); T _r =18,07 (27)
18	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		5,27 (d, J = 5,3, 2H), 7,77 (dd, J = 8,3, 1,1, 2H); m/z=840,6 (M+H, 70); T _r =15,82 (27)
19	-HC=CH-	sec-Bu		1,83, 1,87, 2,22, 2,25 (s, cada 3H), 5,86 (s, 1H); m/z=893,7 (M+H, 100); T _r =16,70 (27)
20	-HC=CH-	sec-Bu		1,92 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); m/z=866,6 (M+H, 100); T _r =14,76 (27)
21	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		1,03-1,05 (m, 2H); m/z=801 (M+H, 70); T _r =17,59 (27)
22	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		4,99 (d, J = 2,3, 2H), 6,34 (t, J = 2,1, 1H), 7,52 (d, J = 2,3, 1H), 7,56 (d, J = 1,6, 1H); m/z=840 (M+H, 10); T _r =16,41 (22)
23	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		1,92 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,28 (s, 1H); m/z=868,7 (M+H, 100); T _r =16,56 (22)
24	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		1,20 (s, 3H), 3,56-3,62 (m, 2H), 4,30-4,33 (m, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 4,89 (d, J = 6,0, 1H); m/z=882,8 (M+Na, 80); T _r =17,11 (22)

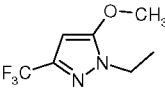
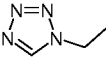
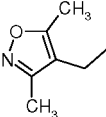
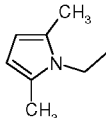
ES 2 347 292 T3

Nº ejemplo	$-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$	R^3	R^4	Datos físicos ^{a)}
25	-HC=CH-	sec-Bu		2,41 (s, 3H), 3,90 (d, J = 1,1, 2H); m/z=853,7 (M+H, 100); T _r =15,98 (27)
26	-HC=CH-	sec-Bu		2,20 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); m/z=879,9 (M+H, 100); T _r =14,48 (27)
27	-HC=CH-	sec-Bu		2,21 (d, J = 1,1, 3H), 3,78 (d, J = 1,1, 2H), 6,82 (dd, J = 5,1, 0,8, 1H), 7,11 (dd, J = 5,1, 0,9, 1H); m/z=867,8 (M+H, 60); T _r =16,90 (27)
28	-HC=CH-	sec-Bu		0,98 (t, J = 7,4, 3H), 2,21-2,37 (m, 7H); m/z=799,6 (M+H, 100); T _r =16,27 (22)
29	-HC=CH-	sec-Bu		0,89-0,96 (m, 12H), 1,39 (sext, J = 7,6, 2H), 2,22-2,39 (m, 7H); m/z=813,6 (M+H, 70); T _r =16,89 (22)
30	-HC=CH-	sec-Bu		3,48 (s, 3H), 4,09 (s, 2H); m/z=3,48 (s, 3H), 4,09 (s, 2H); T _r =14,72 (22)
31	-HC=CH-	sec-Bu		1,86-1,98 (m, 6H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 21,4, 10,8, 6,7, 1H), 3,75 (c, J = 7,6, 1H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,24-4,32 (m, 2H); m/z=841 (M+H, 10), 858,6 (M+NH ₄ , 100); T _r =15,38 (22)
32	-HC=CH-	sec-Bu		5,04 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H); m/z=838,5 (M+H, 100); T _r =13,46 (22)

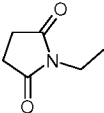
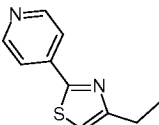
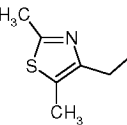
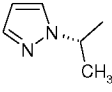
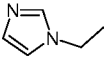
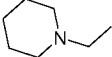
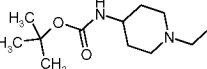
ES 2 347 292 T3

Nº ejemplo	$-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$	R^3	R^4	Datos físicos ^{a)}
33	-HC=CH-	sec-Bu		3,69 (s, 2H), 7,28 (dd, J = 4,9, 3,0, 1H), 7,69 (dt, J = 7,9, 2,2, 1H), 8,53 (dd, 4,8, 2,0, 1H), 8,45 (d, J = 1,8, 1H); m/z=848,6 (M+H, 100); T _r =12,50 (22)
34	-HC=CH-	sec-Bu		3,68 (s, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 1H); m/z=865,5 (M+H, 90); T _r =16,53 (22)
35	-HC=CH-	sec-Bu		4,99 (s, 2H), 6,34 (t, J = 2,2, 1H), 7,52 (d, J = 2,3, 1H), 7,56 (d, J = 1,9); m/z=837 (M+H, 10); T _r =14,43 (22)
36	-HC=CH-	sec-Bu		0,85-0,90 (m, 2H); m/z=815,6 (M+H, 50); T _r =16,05 (27)
37	-HC=CH-	sec-Bu		1,92 (dd, J = 9,7, 7,3, 1H), 2,13 (t, J = 7,3, 1H), 2,62 (dd, J = 9,6, 7,9, 1H); m/z=865,5 (M+H, 40); T _r =16,89 (27)
38	-HC=CH-	sec-Bu		2,50 -2,58 (m, 2H), 4,27-4,33 (m, 2H); m/z=862,5 (M+Na, 5); T _r =13,32 (27)
39	-HC=CH-	sec-Bu		4,67-4,70 (m, 5H), 6,87 (d, J = 9,0, 2H), 7,25 (d, J = 8,7, 2H); m/z=897,6 (M+H, 40); T _r =17,13 (27)
40	-HC=CH-	sec-Bu		1,44 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 4,26-4,35 (m, 1H); m/z=922,7 (M+H, 20); T _r =16,36 (27)

ES 2 347 292 T3

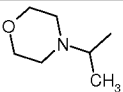
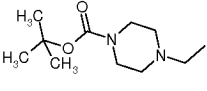
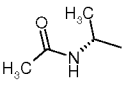
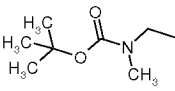
5	41	-HC=CH-	sec-Bu		3,41 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 5,83 (s, 1H); m/z=957,6 (M+Na, 20); T _r =16,36 (27)
10	42	-HC=CH-	sec-Bu		5,32 (d, J = 2,8, 2H), 8,86 (s, 1H); m/z=861,6 (M+Na, 10); T _r =14,28 (27)
15	43	-HC=CH-	sec-Bu		2,25 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,34 (s, 2H); m/z=864 (M-H, 100); T _r =864 (M-H, 100)
20	44	-HC=CH-	sec-Bu		2,19 (s, 6H), 4,54 (s, 2H), 5,80 (s, 2H); m/z=846 (M-18, 100); T _r =16,80 (27)
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

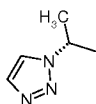

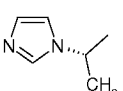
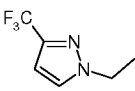
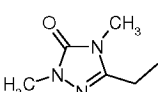
ES 2 347 292 T3

Nº ejemplo	$-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$	R^3	R^4	Datos físicos ^{a)}
5 45	-HC=CH-	sec-Bu		2,81 (s, 4H), 4,24 (d, 1H), 4,38 (d, 1H); m/z=868 (M+H, 40); T _r =14,27 (27)
10 46	-HC=CH-	sec-Bu		3,93-3,99 (m, 5H), 7,80 (dd, J = 4,6, 1,5, 2H), 8,69 (d, J = 6,0, 2H); m/z=931,8 (M+H, 100); T _r =14,39 (27)
15 47	-HC=CH-	sec-Bu		2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,75 (s, 2H); m/z=882 (M+H, 40); T _r =15,64 (27)
20 48	-HC=CH-	sec-Bu		1,83 (d, J = 7,1, 3H), 5,18 (c, J = 7,3, 1H), 6,32 (t, J = 2,2, 1H), 7,54 (dd, J = 1,3, 0,5, 1H), 7,59 (d, J = 2,3, 1H); m/z=851 (M+H, 10); T _r =15,22 (27)
25 49	-HC=CH-	sec-Bu		4,75 (s, 2H), 6,99 (t, J = 1,3, 1H), 7,11 (t, J = 1,0, 1H), 7,54 (s, 1H); m/z=837 (M+H, 100); T _r =10,32 (27)
30 50	-HC=CH-	sec-Bu		2,49-2,59 (m, 5H), 3,25 (d, J = 4,6, 2H); m/z=854,4 (M+H, 100); T _r =10,51 (27)
35 51	-HC=CH-	sec-Bu		1,44 (s, 9H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 2H), 4,40-4,47 (m, 1H); m/z=969,5 (M+H, 100); T _r =11,15 (27)
40 52	-HC=CH-	sec-Bu		1,31-1,38 (m, 3H), 2,60-2,71 (m, 4H), 3,26-3,33 (m, 2H),

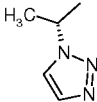
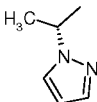
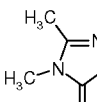
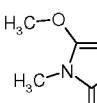


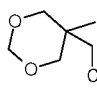

65

ES 2 347 292 T3

5				3,63/03/78 (m, 5H); m/z=870,4 (M+H, 100); T _r =11,66 (27)	
10	53	-HC=CH-	sec-Bu		1,46 (s, 9H), 2,49-2,60 (m, 5H), 3,28-3,32 (m, 3H), 3,46-3,52 (m, 5H); m/z=955,6 (M+H, 100); T _r =14,18 (27)
15	54	-HC=CH-	sec-Bu		2,02 (s, 3H), 4,60-4,73 (m, 4H), 6,05 y 6,12 (d, d, juntos, 1H); m/z=842 (M+H, 2); T _r =13,48 (27)
20	55	-HC=CH-	sec-Bu		1,44 (s, 9H), 2,95 (d, J = 4,4, 3H), 4,03-4,04 (m, 2H); m/z=900 (M+H, 5), 917 (M+18, 30); T _r =16,61 (27)
25					

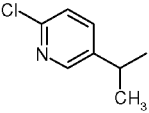

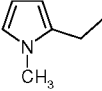

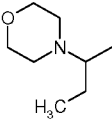
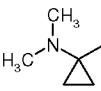
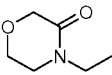
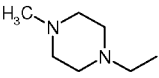
30	Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
35	56	-HC=CH-	sec-Bu		1,87-1,92 (m, 6H), 5,50-5,62 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,1, 1H), 7,77 (d, J = 1,1, 1H); m/z=852 (M+H, 50); T _r =14,47 (27)
40	57	-HC=CH-	sec-Bu		2,38 (s, 6H), 3,24 (d, J = 6,3, 2H); m/z=814,5 (M+H, 100); T _r =10,54 (27)
45	58	-HC=CH-	sec-Bu		1,79 (d, J = 7,3, 3H), 4,92 (c, J = 7,3, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,61 (s, 1H); m/z=851,5 (M+H, 100); T _r =11,01 (27)
50	59	-HC=CH-	sec-Bu		5,02 (s, 2H), 6,61 (d, J = 2,1, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4, 0,9, 1H); m/z=905,4 (M+H, 60); T _r =16,25 (27)
55	60	-HC=CH-	sec-Bu		3,26 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,66 (s, 2H); m/z=864,5 (M - 18, 20), 883 (M + H, 5); T _r =13,55 (27)
60					
65					

ES 2 347 292 T3

5	61	-HC=CH-	sec-Bu		1,87-1,91 (m, 6H), 5,51-5,62 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 2H); m/z=852,4 (M+H, 100); T _r =14,43 (27)
10	62	-HC=CH-	sec-Bu		1,83 (d, J = 10,4, 3H), 5,18 (c, J = 7,3, 1H), 6,32 (dd, J = 2,3, 1,9, 1H), 7,54 (dd, J = 1,8, 0,5, 1H), 7,56 (dd, J = 2,3, 0,4, 1H); m/z=833,4 (M-18, 100), 852 (M+H, 5); T _r =15,17 (27)
15	63	-HC=CH-	sec-Bu		2,23 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 4,58 (d, J = 4,1, 2H); m/z=899 (M+18, 20); T _r =13,41 (27)
20	64	-HC=CH-	sec-Bu		3,14 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,52 (s, 2H); m/z=915 (M+18, 15); T _r =13,98 (27)
25	65	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=830 (M-18, 100); T _r =13,91 (27)
30	66	-HC=CH-	sec-Bu		1,93-2,05 (m, 3H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,58-2,65 (m, 2H), 6,85 (d, J = 2H, 1H); m/z=919 (M+H, 20); T _r =16,76 (27)
35	67	-HC=CH-	sec-Bu		0,90-0,98 (m, 15H), 3,60-3,70 (m, 3H), 4,28-4,37 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 2H); m/z=870 (M+H, 30); T _r =15,86 (27)
40	Nº ejemplo	-C₂₂R¹-A-C₂₃R²-	R³	R⁴	Datos físicos ^{a)}
45	68	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=915 (M+H, 20); T _r =16,51 (27)

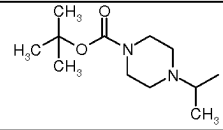
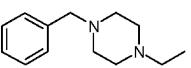

65

ES 2 347 292 T3

5	69	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=897 (M+H, 50); T _r =16,52 (27)
10	70	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=821 (M+H, 60); T _r =15,70 (27)
15	71	-HC=CH-	sec-Bu		3,60 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 6,04-6,08 (m, 2H), 6,59 (t, J = 2,3, 1H); m/z=850 (M+H, 20); T _r =8,74 (12)
20	72	-HC=CH-	sec-Bu		1,64 (dd, J = 7,4, 2,6, 3H), 3,61 (quint., J = 7,6, 1H); m/z=809 (M+H, 80); T _r =15,49 (27)
25	73	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=884 (M+H, 100); T _r =9,79 (27)
30	74	-HC=CH-	sec-Bu		0,96-0,99 (m, 2H), 1,29-1,33 (m, 2H), 2,57 (s, 6H); m/z=840 (M+H, 100); T _r =11,68 (27)
35	75	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=853 (M-18, 30); T _r =13,60 (27)
40	76	-HC=CH-	sec-Bu		2,40 (s, 3H), 2,46-2,80 (m, 13H), 3,27-3,31(m, 3H); m/z=867 (M-H, 80); T _r =10,19 (27)
45	77	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=969 (M+H, 100); T _r =14,63 y 15,05 (27)

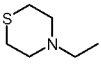
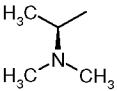
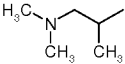
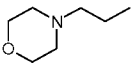
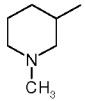
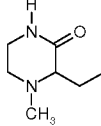
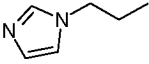
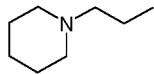
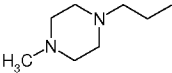
65

ES 2 347 292 T3

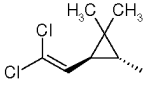
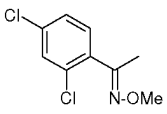
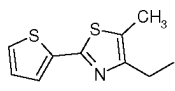
5					
10	78	-HC=CH-	sec-Bu		2,48-2,69 (m, 8H), 3,27 (d, J = 2,7, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,24-7,32 (m, 5H); m/z=945 (M+H, 100); T _r =11,33 (27)
15	79	-HC=CH-	sec-Bu		2,58-2,67 (m, 4H), 3,27 (d, J = 2,6, 2H), 3,77 (t, J = 4,6, 4H); m/z=856 (M+H, 100); T _r =10,83 (27)

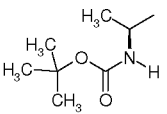
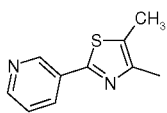
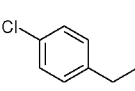
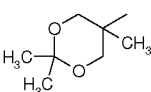
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 347 292 T3

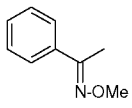
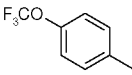
Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
80	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=872 (M+H, 100); T _r =11,96 (27)
81	-HC=CH-	sec-Bu		1,35 (d, J = 7,0, 3H), 2,38 (s, 6H), 3,66-3,78 (m, 2H); m/z=828 (M+H, 100); T _r =10,90 (27)
82	-HC=CH-	sec-Bu		1,88 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 3,29-3,32 (m, 2H); m/z=842 (M+H, 100); T _r =10,52 (27)
83	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=870 (M+H, 100); T _r =10,88 (27)
84	-HC=CH-	sec-Bu		m/z=854 (M+H, 100); T _r =10,79 (27)
85	-HC=CH-	sec-Bu		2,40 (s, 3H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,89-3,11 (m, 3H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,48 (d, J = 8,5, 1H); m/z=883 (M+H, 5); T _r =10,13 (27)
86	-HC=CH-	sec-Bu		2,80-2,88 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 3H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,07 (s ancho, 1H), 7,54 (s ancho, 1H); m/z=852 (M+H, 100); T _r =10,31 (27)
87	-HC=CH-	sec-Bu		2,49-2,75 (m, 7H), 2,82-2,90 (m, 2H); m/z=868 (M+H, 100); T _r =11,03 (27)
88	-HC=CH-	sec-Bu		2,21-2,40 (m, 11H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H); m/z=883,5 (M+H, 100); T _r =10,22

ES 2 347 292 T3

				(27)	
5	89	-HC=CH-	sec-Bu		1,22 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,68 (d, J = 5,3, 1H), 2,22-2,38 (m, 6H), 5,65 (d, J = 8,1, 1H); m/z=919,5 (M+H, 80); T _r =18,49 (22)
10					
15	90	-HC=CH-	sec-Bu		4,08 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,3, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 2,0, 1H), 7,46 (d, J = 2,0, 1H); m/z=958 (M+H, 80); T _r =17,81 (27)
20					
25	91	-HC=CH-	sec-Bu		2,43 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 5,1, 3,7, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,39 (dd, J = 3,7, 1,1, 1H); m/z=951 (M+H, 15); T _r =17,19 (27)

Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}	
35	92	-HC=CH-	sec-Bu		1,46 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,62-4,75 (m, 4H); m/z=931,5 (M+18, 20); T _r =17,18 (27)
40					
45	93	-HC=CH-	sec-Bu		2,49 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 8,0, 4,8, 1H), 8,16 (d, J = 8,0, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,6, 1H), 9,06 (d, J = 1,6, 1H); m/z= 945,5 (M+H, 100); T _r = 15,48 (27)
50					
55	94	-HC=CH-	sec-Bu		3,64 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 4H); m/z= 881 (M+H, 100); T _r = 17,21 (27)
60	95	-HC=CH-	sec-Bu		1,59 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 7,28-7,34 (m, 4H); m/z= 909 (M+H, 100)
65				4,07 (s, 3H), 7,41-7,42 (m,	

ES 2 347 292 T3

96	-HC=CH-	sec-Bu		3H), 7,49-7,52 (m, 2H); m/z=890 (M+H, 30); T _r = 9,01 (12)
97	-HC=CH-	sec-Bu		7,29 (t, J = 8,1, 2H), 8,15 (dd, J = 6,9, 2,0, 2H); m/z= 917,5 (M+H, 100); T _r = 17,87 (22)

^{a)} En CL-EM se da el tiempo de retención (T_r) así como entre paréntesis el tiempo de elución total del cromatograma en minutos; los datos en porcentaje de masa encontrada se refieren a la intensidad relativa, normalizada a 100. Para la descripción de las señales de RMN ¹H se usan como abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), sim (simétrico).

Procedimiento B

5-O-terc-Butildimetilsilil-4'-O-isobutiril-avermectina B₁ monosacárido (VI-2) (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

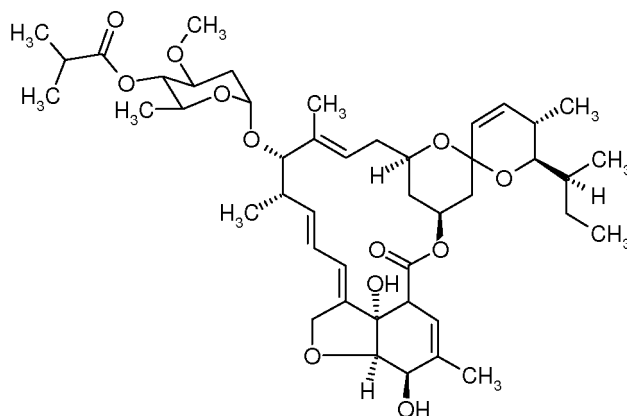
Se disuelven 120 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-avermectina B₁ monosacárido en aproximadamente 15 ml de diclorometano. Se añaden en argon 1,7 mg de 4-dimetilaminopiridina, 43 mg de trietilamina y 15 mg de cloruro de isobutirilo y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden otros 1,7 mg de 4-dimetilaminopiridina, 8 mg de trietilamina y 3 mg de cloruro de isobutirilo y se agita durante 2 horas. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se filtra el residuo en gel de sílice con ciclohexano/éster etílico de ácido acético con ciclohexano/éster etílico de ácido acético (4:1). Se obtienen 139 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4'-O-isobutiril-avermectina B₁ monosacárido (VI-2).

CL-EM: 935,6 (M+Na, 100%) C₅₁H₈₀O₁₂Si (913,267)

Tiempo de retención: 11,75 min (12 min).

Ejemplo 98

4'-O-Isobutiril-avermectina B₁ monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)



Se añaden a una solución de 139 mg de 5-O-terc-butildimetilsilil-4'-O-isobutiril-avermectina B₁ monosacárido (VI-2) en metanol absoluto 6 mg de ácido 4-toluenosulfónico y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster etílico de ácido acético, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa. Se obtienen 34 mg de 4'-O-isobutiril-avermectina B₁ monosacárido (ejemplo 98).

ES 2 347 292 T3

CL-EM: 799,6 (M+H, 100%) C₄₅H₆₆O₁₂ (799,004)

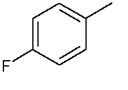
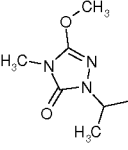
Tiempo de retención: 8,84 min (12 min)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) señales seleccionadas: δ (ppm) = 1,21 (d, J = 7,0, 3H), 1,22 (d, J = 7,0, 3H), 2,58-2,63 (m, 1H).

De forma análoga se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) con R⁵ = H indicados en la siguiente tabla (tabla 3).

10

TABLA 3

Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
20 99	-HC=CH-	sec-Bu		δ (ppm) = 7,14 (t, J = 8,7, 2H), 8,11 (simetr, m, 2H); m/z = 851,6 (M+H, 100); T _r = 16,88 (22)
25 100	-HC=CH-	sec-Bu		δ (ppm) = 1,66 y 1,68 (d, J = 7,4, jun., 3H), 3,12 (s, 3H), 3,95 y 3,97 (s, jun., 3H), 4,91-4,99 (m, 2H); m/z = 929,4 (M+18, 15%); T _r = 14,53, 14,72 (27)

35 ^{a)} En CL-EM se da el tiempo de retención (T_r) así como entre paréntesis el tiempo de elución total del cromatograma en minutos; los datos en porcentaje de masa encontrada se refieren a la intensidad relativa, normalizada a 100. Para la descripción de las señales de RMN ¹H (señales seleccionadas) se usan como abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), sim (simétrico).

40 Procedimiento C

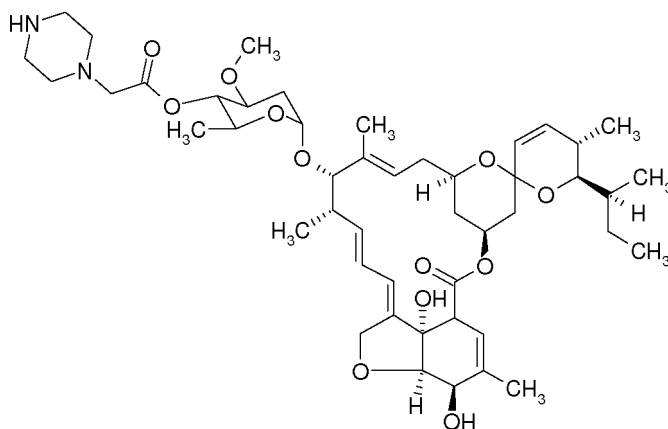
Ejemplo 101

45 4'-O-(Piperazin-1-ilacetil)-avermectina B1 monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

50

55

60



65

Se disuelven 163 mg de 4'-O-[[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido (compuesto del ejemplo 103) en 0,7 ml de éster etílico de ácido acético. Se añaden a esta solución 2,1 ml de ácido clorhídrico 3 N en tres porciones en el intervalo de 3 horas y se agita posteriormente durante 2 horas. Tras la adición de solución

ES 2 347 292 T3

de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster etílico de ácido acético, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo (154 mg) por HPLC preparativa (detecto de dispositivo de fotodiodo Waters 2996, columna de 245 nm, x Terra Prep MS C18, 5 μ m, 19 x 100 mm, flujo 20 ml/min de agua/acetonitrilo). Se obtienen 53 mg de 4'-O-(piperazin-1-ilacetil)-avermectina B1 monosacárido.

5 CL-EM: 855,5 (M+H, 100%) C₄₇H₇₀N₂O₁₂ (855,072)

Tiempo de retención: 10,57 min (27 min)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) señales seleccionadas: δ (ppm) = 2,73-2,87 (m, 4H), 3,10-3,18 (m, 4H).

Ejemplo 53

15 4'-O-[[4-(*terc*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)

Se añaden a una solución de 221 mg de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-[[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido (VI-3) en metanol absoluto, 48 mg de ácido 4-toluenosulfónico en tres porciones a intervalos de 3-4 horas y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que la conversión sea completa. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster etílico de ácido acético, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 163 mg de 4'-O-[[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido.

25 CL-EM: 955,6 (M+H, 100%) C₅₂H₇₈N₂O₁₄, PM: 955,188

Tiempo de retención: 14,18 min (27 min)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) señales seleccionadas: δ (ppm) = 1,46 (s, 9H), 2,49-2,60 (m, 5H), 3,28-3,32 (m, 3H), 3,46-3,52 (m, 5H).

30

5-O-*terc*-Butildimetilsilil-4'-O-[[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-) (VI-3)

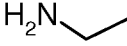
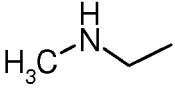
35 Se disuelven 200 mg de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-avermectina B₁ monosacárido (IV-1) en 5 ml de diclorometano. Se añaden en argón 136 mg de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 87 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 199 mg de ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperazin-4-il)acético y algo de tamiz molecular y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se separa la fase orgánica sobre un cartucho semipermeable de la fase acuosa, a continuación se filtra en un cartucho de sulfato de sodio/gel de sílice y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 221 mg de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-[[4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]acetil]-avermectina B1 monosacárido (VI-3).

45 CL-EM: 1069,6 (M+H, 100%) C₅₈H₉₂N₂O₁₄Si (1069,45)

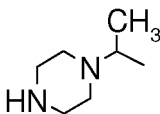
Tiempo de retención: 20,18 min (27 min)

De forma análoga se pueden preparar los compuestos de fórmula (I) con R⁵ = H indicados en la siguiente tabla (tabla 4).

50 TABLA 4

Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
55 103	-H ₂ C-CH ₂ -	sec-Bu		δ (ppm) = 3,49 (d, J = 5,5, 2H), 4,1 (ancho, 1-2H); m/z = 770 ,5 (M - 18, 100), 788 (M + H, 10); T _r = 10,66 (27)
65 104	-HC=CH-	sec-Bu		δ (ppm) = 2,47 (s, 3H), 3,39-3,45 (m, 5H); m/z = 800,2 (M+H,

ES 2 347 292 T3

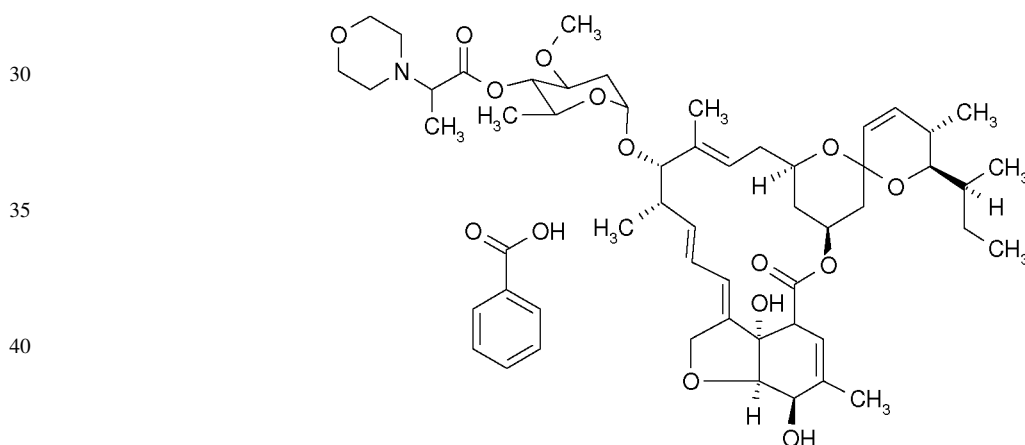
Nº ejemplo	-C ₂₂ R ¹ -A-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
5				100); T _r = 10,43 (27)
10	-HC=CH-	sec-Bu		m/z = 869 (M+H, 100); T _r = 9,67 (27)

15 ^{a)} En CL-EM se da el tiempo de retención (T_r) así como entre paréntesis el tiempo de elución total del cromatograma en minutos; los datos en porcentaje de masa encontrada se refieren a la intensidad relativa, normalizada a 100. Para la descripción de las señales de RMN ¹H (señales seleccionadas) se usan como abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), sim (simétrico).

20 Procedimiento D

Ejemplo 106

25 *Benzoato de 4'-O-(2-morfolin-4-ilpropanoil)-avermectina B1 monosacárido (-C₂₂R¹-A-C₂₃R²- : -HC=CH-)*



45 Se disuelven 4 mg de ácido benzoico en 3 ml de diclorometano. Tras adición de 30 mg de 4'-O-(2-morfolin-4-ilpropanoil)-avermectina B1 monosacárido (compuesto del ejemplo 52, preparado según procedimiento A) se agita brevemente, se separa el disolvente a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 33 mg de benzoato de 4'-O-(2-morfolin-4-ilpropanoil)-avermectina B1 monosacárido.

CL-EM: 870 (M+H, 100) C₄₈H₇₁NO₁₃*C₇H₆O₂ (992,205)

Tiempo de retención: 12,02 min (27 min)

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) señales seleccionadas: δ (ppm) = 2,61-2,72 (m, 4H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,64-3,79 (m, 5H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 8,3, 1,3, 2H).

De forma análoga se puede preparar el compuesto de fórmula (I, R⁵ = H) indicado a continuación:

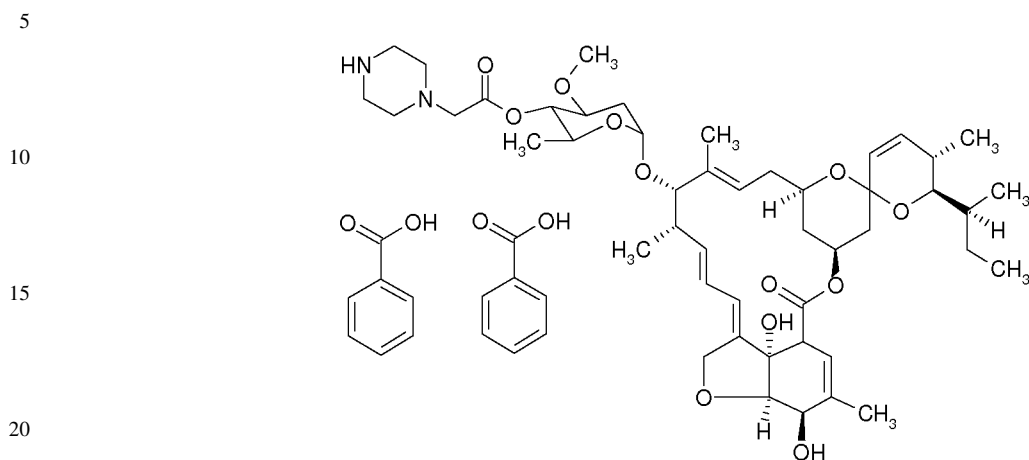
60

65

ES 2 347 292 T3

Ejemplo 107

Dibenzoato de 4'-O-(piperazin-1-ilacetil)-avermectina B1 monosacárido



25 CL-EM: 855 (M+H, 100) C₄₇H₇₀N₂O₁₂*2 C₇H₆O₂ (1099,32)

Tiempo de retención: 10,04 min (27 min)

Preparación de los compuestos de partida de fórmula (V)

V-1 Ácido (2S)-2-(1H-pirazol-1-il)propanoico

30

35 a) Se añaden a una solución de 82 mg de pirazol en 5 ml de diclorometano 200 mg de N-etil-diisopropilamina (base de "Hünig") y gota a gota 300 mg de éster etílico de ácido (2R)-2-[[trifluorometil]-sulfonil]oxi}propiónico en 2 ml de diclorometano. Se agita otras 16 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster de ácido acético, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 250 mg de éster etílico del ácido (2S)-2-(1H-pirazol-1-il)propiónico con pureza del 96% (CLEM).

40 CL-EM: 169,1 (M+H, 100%).C₈H₁₂N₂O₂ (168,195)

Tiempo de retención: 3,13 min (12 min)

45 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 1,19 (t, J = 7,1, 3H), 1,70 (d, J = 7,3, 3H), 4,13 (dc, J = 7,1, 2,1, 2H), 5,10 (c, J = 7,3, 1H), 6,28 (t, J = 2,3, 1H), 7,46 (d, J = 1,4, 1H), 7,62 (dd, J = 2,3, 0,4, 1H).

50 b) Se añaden a una solución de 250 mg de éster etílico de ácido (2S)-2-(1H-pirazol-1-il)propiónico en 3 ml de tetrahidrofurano, 62 mg de hidróxido de litio y 1 ml de agua. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras adición de ácido clorhídrico 1 N se extrae con éster etílico de ácido acético, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 195 mg del ácido (2S)-2-(1H-pirazol-1-il)propanoico (V-1) con pureza del 93% (CL-EM).

CL-EM: 141,1 (M+H, 100%) C₆H₈N₂O₂ (140,141)

55 Tiempo de retención: 1,12 min (12 min)

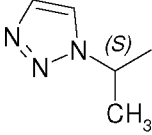
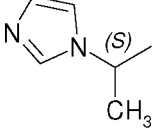
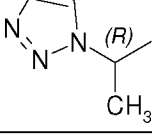
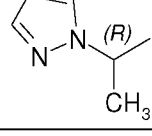
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,64 (d, J = 7,3, 3H), 5,12 (c, J = 7,3, 1H), 6,26 (t, J = 2,2, 1H), 7,44 (dd, J = 1,2, 0,5, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 0,5, 1H), 12,9 (s, ancho, 1H).

60 De forma análoga se pueden preparar los compuestos de fórmula (V) con LG=OH) indicados en la siguiente tabla (tabla 5).

65

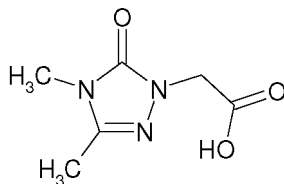
ES 2 347 292 T3

TABLA 5

Nº ejemplo	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
V-2		CL-EM: m/z=142,1 (M+H, 100%) T _r : 0,85 min (12 min) C ₅ H ₇ N ₃ O ₂ (141,129)
V-3		CL-EM: m/z=141,1 (M+H, 100%) T _r : 0,41 min (12 min) C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ (140,141)
V-4		CL-EM: m/z = 142,1 (M+H, 100%) T _r : 0,50 min (12 min) C ₅ H ₇ N ₃ O ₂ (141,129)
V-5		CL-EM: m/z = 141,1 (M+H, 100%) T _r : 0,96 min (12 min) C ₆ H ₈ N ₂ O ₂ (140,141)

^{a)} En CL-EM se da el tiempo de retención (T_r) así como entre paréntesis el tiempo de elución total del cromatograma en minutos; los datos en porcentaje de masa encontrada se refieren a la intensidad relativa, normalizada a 100.

V-6 Ácido (3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético



Se disuelven 593 mg de éster metílico de ácido (3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (Va-6) en 5 ml de tetrahydrofurano y se añade 134 mg de hidróxido de litio en 2 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con éster etílico de ácido acético. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 167 mg de ácido (3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético.

CL-EM: 172 (M+H, 100%) C₆H₉N₃O₃ (171,155)

Tiempo de retención: 0,45 min (12 min)

Va-6 Éster metílico de ácido (3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético

Se añaden a una solución de 500 mg de 4,5-dimetil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona en 15 ml de acetonitrilo, 1222 mg de carbonato de potasio y se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C. Tras adición de 879 mg de éster metílico de ácido bromoacético se calienta a reflujo durante 16 horas. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo en diclorometano, se lava con ácido clorhídrico diluido (pH 2), se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 593 mg de éster metílico de ácido (3,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (Va-6) con pureza del 93% (CLEM).

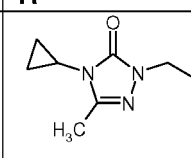
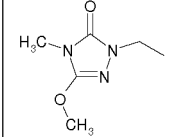
ES 2 347 292 T3

CL-EM: 186 (M+H, 100%) C₇H₁₁N₃O₃ (185,182)

Tiempo de retención: 0,58 min (12 min)

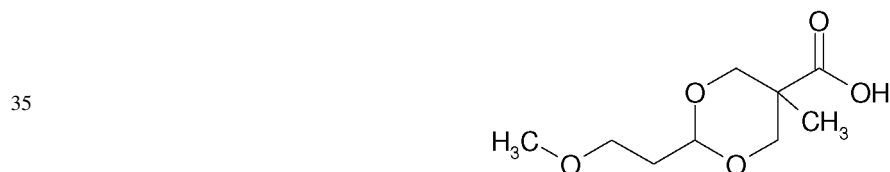
5 De forma análoga se pueden preparar los compuestos de fórmula (V) con LG = OH indicados en la siguiente tabla (tabla 6).

TABLA 6

Nº ejemplo	R ⁴	Datos físicos ^{a)}
15 V-7		CL-EM: m/z= 198 (M+H) T _r : 0,81 min (12 min) C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ (197,193)
20 V-8		CL-EM: m/z= 188 (M+H) T _r : 0,71 min (12 min) C ₆ H ₉ N ₃ O ₄ (187,154)

25 ^{a)} En CL-EM se da el tiempo de retención (T_r) así como entre paréntesis el tiempo de elución total del cromatograma en minutos; los datos en porcentaje de masa encontrada se refieren a la intensidad relativa, normalizada a 100.

30 **V-9** *Ácido 2-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico*



40 Se disuelven 478 mg de éster metílico de ácido 2-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico (Va-9) en 8 ml de tetrahidrofurano y se incorporan 92 mg de hidróxido de litio en 2 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente, se añaden 92 mg de hidróxido de litio disueltos en 2 ml de agua y se agita durante 24 horas. Se acidifica con ácido clorhídrico 1 N, se extrae con éster de ácido acético y se separa el disolvente de la fase orgánica a vacío. Se adiciona agua al residuo, se basifica con sosa cáustica 1 N y se extrae con éster etílico de ácido acético. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 N, se extrae con éster de ácido acético, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 261 mg de ácido 2-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico como mezcla de dos formas isoméricas con pureza de aproximadamente 78% (CLEM).

50 CL-EM: 205 (M+H, 100%) C₉H₁₆O₅ (204,22)

Tiempo de retención: 2,27 min y 2,70 min (12 min)

55 **Va-9** *Éster metílico del ácido 2-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico*

60 Se añaden a una solución de 400 mg de éster metílico de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y 362 mg de 1,1,3-trimetoxipropano en tolueno, 51 mg de ácido 4-toluenosulfónico y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 80° C. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se filtra el residuo en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 4:1). Se obtienen 478 mg de éster metílico de ácido 2-(2-metoxietil)-5-metil-1,3-dioxan-5-carboxílico como mezcla de dos formas isoméricas con pureza de aproximadamente 38% (CLEM).

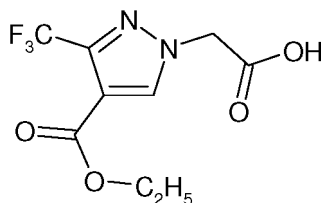
65 CL-EM: 219 (M+H, 100%) C₁₀H₁₈O₅ (218,247)

Tiempo de retención: 3,39 min y 4,16 min (12 min)

ES 2 347 292 T3

V-10 Ácido 4-(etoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il-acético

5



10

15 Se adiciona a una solución de 742 mg de éster etílico de ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Va-10) en 0,35 ml de diclorometano, 0,35 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 90 min a temperatura ambiente. Tras adición de 0,2 ml de diclorometano y 0,2 ml de ácido trifluoroacético se agita durante 5 horas y se separa el disolvente a vacío. El residuo aceitoso solidifica en reposo dando un sólido. Se obtienen 780 mg de ácido 4-(etoxicarbonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il-acético con pureza de aproximadamente 50% (CLEM).

20 CL-EM: 267 (M +H, 100%) C₉H₉F₃N₂O₄ (266,174)

Tiempo de retención: 2,01 min (6 min)

25 RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): δ (ppm) = 1,28 (t, J = 7,1, 3H), 4,26 (c, J = 7,1, 2H), 5,10 (s, 2H), 8,53 (d, J = 0,9, 1H).

Va-10 Éster etílico del ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

30

Se añaden a una solución de 50 mg de éster etílico de ácido 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico en 10 ml de diclorometano, 404 mg de base de Hünig y gota a gota 469 mg de éster terc-butílico de ácido bromoacético disueltos en 2 ml de diclorometano. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras adición de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada se extrae con éster etílico de ácido acético, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente a vacío. Se obtienen 742 mg de éster etílico del ácido 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (Va-10) con pureza de aproximadamente 78% (CLEM).

35

CL-EM: 267 (M - terc-butilo, 100%) C₁₃H₁₇F₃N₂O₄ (322,281)

40 Tiempo de retención: 3,27 min (6 min)

Ejemplos comparativos biológicos

45 I) *Compuestos de fórmula (I)*; -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa una agrupación -HC=CH-

Ejemplo A

Ensayo de Lucilia cuprina (LUCICU)

50

Descripción para ejemplos A y B

Disolvente: dimetilsulfóxido

55 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad dada de agua y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se aplican larvas de *Lucilia cuprina* a recipientes que contienen carne de caballo, que se había tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

60

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas habían muerto, 0% significa que ninguna larva había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

65

ES 2 347 292 T3

Ensayo de *Lucilia cuprina* (LUCICU)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortalidad en % tras 2 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	0,8	30
1	0,8	100
4	0,8	100
5	0,8	100
6	0,8	98
7	0,8	98
8	0,8	100
9	0,8	100
11	0,8	100
12	0,8	100
14	0,8	100
15	0,8	100
16	0,8	100
20	0,8	100
25	0,8	95
26	0,8	100
27	0,8	100
48	0,8	100
50	0,8	100
52	0,8	100
54	0,8	80
55	0,8	90
57	0,8	100
60	0,8	90
98	0,8	95
100	0,8	100

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

ES 2 347 292 T3

Ejemplo B

Ensayo de *Lucilia cuprina* (LUCICU)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortalidad en % tras 2 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	0,16	0
18	0,16	100
19	0,16	100

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

Ejemplo C

Ensayo de *Musca domestica* (MUSCDO)

Disolvente: dimetilsulfóxido

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con la cantidad dada de agua y se diluye el concentrado con agua a la concentración deseada.

Se aplican *Musca domestica* adultas a recipientes que contienen una esponja que se había tratado con el preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las moscas habían muerto, 0% significa que ninguna mosca había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

Ensayo de *Musca domestica* (MUSCDO)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortalidad en % tras 2 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	100	60
48	100	100
50	100	90
57	100	90
60	100	100
55	100	90
89	100	100

ES 2 347 292 T3

90	100	100
91	100	90
92	100	90
93	100	100
94	100	80
95	100	80

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortalidad en % tras 2 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	0,8	0
13	0,8	50

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

Ejemplo D

Ensayo de Phaedon (tratamiento de pulverización PHAECO)

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

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan hojas de repollo chino (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después del secado se aplican larvas de escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto. 0% significa que ninguna larva de escarabajo había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

ES 2 347 292 T3

Ensayo de Phaedon (tratamiento de pulverización PHAECO)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en ppm	Grado de mortalidad en % tras 7 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	4	0
1	4	90
3	4	80
20	4	80

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

Ejemplo E

Ensayo de Bemisia tabaci, cepa de sensibilidad normal, (BEMITA)

Disolvente: 7 partes en peso de dimetilformamida

Emulsionante: 10 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se tratan por pulverización plantas de algodón (*Gossypium hirsutum*), que están infestadas con huevos, larvas y crisálidas de mosca blanca (*Bemisia tabaci*), con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todos los animales habían muerto, 0% significa que ningún animal había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

Ensayo de Bemisia tabaci, cepa de sensibilidad normal, (BEMITA)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 7 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	0,8	0
14	0,8	80

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

ES 2 347 292 T3

Ejemplo F

Ensayo de Tetranychus, resistente a OP (tratamiento de pulverización TETRUR)

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

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

- 15 Se pulverizan hojas de judía (*Phaseolus vulgaris*) que están infestadas con todos los estadios de araña roja común (*Tetranychus urticae*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

- 20 Después del tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los ácaros araña habían muerto, 0% significa que ninguna araña roja había muerto.

- En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

25 *Ensayo de Tetranychus, resistente a OP (tratamiento de pulverización TETRUR)*

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 5 días
35	4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-avermectina A1a ^{a)}	0
40	2	80

^{a)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

- 45 II) *Compuestos de fórmula (I); -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- representa una agrupación -H₂C-CH₂-*

Ejemplo G

50 *Ensayo de Phaedon (tratamiento de pulverización PHAECO)*

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

- 60 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

- Se pulverizan hojas de repollo chino (*Brassica pekinensis*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y, después del secado se aplican larvas de escarabajo de la mostaza (*Phaedon cochleariae*).

- 65 Después del tiempo deseado, se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todas las larvas de escarabajo habían muerto. 0% significa que ninguna larva de escarabajo había muerto.

ES 2 347 292 T3

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

5 Ensayo de *Phaedon* (tratamiento de pulverización PHAECO)

Nº ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 7 días
15 4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-25-de(1-metil-propil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)-avermectina A1a ^{a)}	4	0
20 17	4	100
18	4	100
25 21	4	83
22	4	100
23	4	100
30 24	4	83
28	4	100
29	4	100
35 31	4	100
32	4	100
33	4	100
40 34	4	100
35	4	100
45 36	4	100
37	4	100
40	4	100
50 41	4	83
42	4	83
43	4	100
55 44	4	100
45	4	100

60

65

ES 2 347 292 T3

	48	4	100
5	50	4	83
	51	4	100
	52	4	100
10	53	4	100
	54	4	100
	56	4	100
15	57	4	100
	58	4	100
	59	4	100
20	60	4	100
	61	4	100
	62	4	100
25	63	4	100
	64	4	100
	65	4	100
30	66	4	100
	67	4	100
	68	4	100
35	69	4	100
	70	4	100
40	71	4	100
	72	4	100
	73	4	100
45	74	4	100
	75	4	100
	76	4	100
50	77	4	100
	78	4	100
	79	4	100
55	80	4	100
	81	4	100
60	82	4	100
	83	4	100

65

ES 2 347 292 T3

5	84	4	100
	85	4	83
	87	4	100
	88	4	100
10	96	4	83
	101	4	100
	103	4	100
15	104	4	100
	105	4	100
	106	4	100
20	107	4	100

a) conocido del documento EP 0 235 085 A1

25 Ejemplo H

Ensayo de Tetranychus, resistente a OP (tratamiento de pulverización TETRUR)

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

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

35 Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

40 Se pulverizan hojas de judía (*Phaseolus vulgaris*) que están infestadas con todos los estadios de araña roja común (*Tetranychus urticae*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada.

Después del tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los ácaros araña habían muerto, 0% significa que ningún ácaro araña había muerto.

45 En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

50 *Ensayo de Tetranychus, resistente a OP (tratamiento de pulverización TETRUR)*

Nº	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 5 días	
55 60	4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-	0,032	0

65

ES 2 347 292 T3

demetil-25-de(1-metil-propil)- 22,23-dihidro-25-(1-me-tiletil)- avermectina A1a ^{a)}		
17	0,032	70
21	0,032	70
23	0,032	70

^{a)} conocido del documento EP 0 235 085 A1

Ejemplo I

Ensayo de Spodoptera frugiperda (tratamiento de pulverización SPODFR)

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

Emulsionante: 0,5 partes en peso de alquilarilpoliglicoléter

Para la preparación de un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente y emulsionante, y se diluye el concentrado con agua que contiene emulsionante a la concentración deseada.

Se pulverizan hojas de maíz (*Zea mays*) con un preparado de principio activo de la concentración deseada y tras secado se aplican gusanos cogolleros (*Spodoptera frugiperda*).

Después del tiempo deseado se determina el efecto en %. A este respecto, 100% significa que todos los gusanos habían muerto, 0% significa que ningún gusano había muerto.

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 5 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α-L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil- 25-de(1-metil-propil)-22,23-dihidro-25-(1- me-tiletil)-avermectina A1a ^{a)}	4	0
28	4	100
29	4	100
30	4	100

ES 2 347 292 T3

	32	4	100
	33	4	100
5	34	4	100
	35	4	100
	36	4	83
10	38	4	100
	39	4	100
15	40	4	100
	42	4	100
	45	4	100
20	46	4	100
	47	4	100
	48	4	100
25	49	4	100
	50	4	100
	52	4	100
30	59	4	100
	66	4	100
35	67	4	100
	68	4	100
	69	4	100
40	70	4	100
	71	4	100
	72	4	100
45	74	4	100
	75	4	100
	76	4	100
50	78	4	100
	80	4	100
	81	4	100
55	82	4	100
	83	4	100
60	84	4	100
	85	4	100

65

ES 2 347 292 T3

86	4	100
87	4	100
88	4	100
99	4	100
103	4	100
105	4	100
106	4	100
107	4	100

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 5 días
4'-O-(4-Cloro-benzoil)-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopiranosil)-5-O-demetil-ivermectina A1a ^{b)}	4	0
97	4	33

^{a)} véase el documento EP 0 235 085 A1, ^{b)} conocido de los documentos US 4.201.861 y JP 54-06197

Ejemplo J

40 *Ctenocephalides felis*; por vía oral (CTECFE)

Disolvente: dimetilsulfóxido

45 Con el fin de preparar un preparado de principio activo conveniente, se mezcla 1 parte en peso de principio activo con las cantidades dadas de disolvente. Se diluye una parte del concentrado con sangre de ternera citrada y se prepara a la concentración deseada.

50 Se disponen 20 pulgas adultas en ayunas (*Ctenocephalides felis*) en una cámara, que está cerrada por arriba y por debajo con gasa. Sobre la cámara se coloca un cilindro metálico, cuya parte inferior está cerrada lámina de parafina. El cilindro contiene el preparado de sangre-principio activo, que puede ser captado por las pulgas por la membrana de lámina de parafina. Aunque la sangre se calienta a 37°C, la zona de la cámara de las pulgas está a temperatura ambiente.

55 Después del tiempo deseado, se determina la mortalidad en %. A este respecto, 100% significa que todas las pulgas habían muerto, 0% significa que ninguna pulga había muerto

En este ensayo, por ejemplo, los siguientes compuestos de ejemplos de preparación muestran buena actividad: véase la tabla

60

65

ES 2 347 292 T3

Ejemplo	Concentración de principio activo en g/ha	Grado de mortalidad en % tras 2 días
4'-O-Acetil-4'-O-de(2,6-didesoxi-3-O-metil- α -L-arabino-hexopirano-sil)-5-O-demetil-25-de(1-metil-propil)-22,23-dihidro-25-(1-metiletil)-avermectina A1a ^{a)}	4	20
50	4	50
52	4	50
57	4	40
60	4	50

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

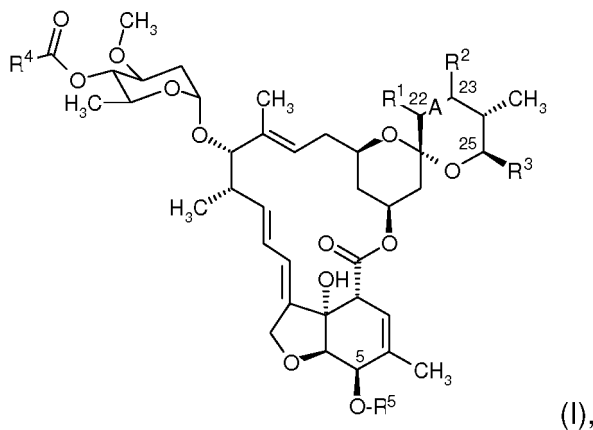
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Derivados de avermectina de fórmula (I)



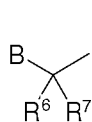
en la que

la agrupación $-C_{22}R^1-A-C_{23}R^2-$ representa $-HC=CH-$, $-H_2C-CH(OH)-$ o $-H_2C-CH_2-$,

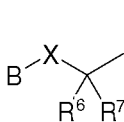
R^3 representa sec-butilo, iso-propilo o ciclohexilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o alquil C_{1-4} -carbonilo, y

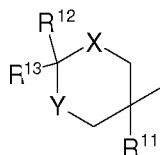
R^4 representa alquilo C_{2-6} eventualmente sustituido, alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo C_{1-4} , arilo, en donde se excluye 4-clorofenilo, aril-alquilo C_{1-4} , hetarilo, hetaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} , o representa un resto seleccionado de los restos (G^7) a (G^{14})



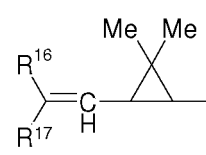
(G^7)



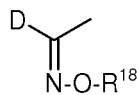
(G^8)



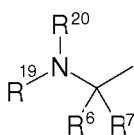
(G^9)



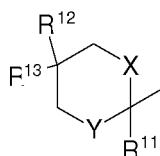
(G^{10})



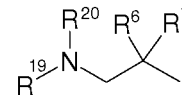
(G^{11})



(G^{12})



(G^{13})



(G^{14})

en los que

B representa arilo eventualmente sustituido con R^8 , R^9 y R^{10} , cicloalquilo, heterociclilo, hetarilo o $NR^{19}R^{20}$,

D representa arilo eventualmente sustituido con R^8 , R^9 y R^{10} , cicloalquilo, heterociclilo, hetarilo o $NR^{19}R^{20}$,

R^6 representa hidrógeno, halógeno, especialmente flúor, ciano, alquilo eventualmente sustituido, alqueno, alquinilo, cicloalquilo o heterociclilo,

ES 2 347 292 T3

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, especialmente flúor, ciano, alquilo eventualmente sustituido, alqueniilo, alquinilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos representan un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que eventualmente está sustituido y/o eventualmente está interrumpido con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos representan un enlace *exo*-metileno eventualmente sustituido,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, halogenoalquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, halogenoalquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halogenoalquil C₁₋₄-sulfonilo, hetarilo, como piridilo o tienilo, halógeno, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, o representa un resto seleccionado de CO-OH, COO⁽⁻⁾, COO-alquilo C₁₋₆, NH-CHO, NH-CO-alcoxi C₁₋₄, N(alquil C₁₋₄)-CO-alcoxi C₁₋₄, P(O)(OH)₂, P(O)O⁽⁻⁾₂, CO-NH₂, CS-NH₂, C(=NH)-NH₂, C(=N-OH)-NH₂, CO-NH-alquilo C₁₋₄, CO-N-(alquilo C₁₋₄)₂, CO-NH-alcoxi C₁₋₄, CO-NH-CO-alquilo C₁₋₄, CO-NH-CO-halogenoalquilo C₁₋₄, CO-NH-CO-cicloalquilo C₃₋₇, CO-NH-CO-alcoxi C₁₋₄, CO-NH-CO-(aril-alquiloxi C₁₋₂), SO₂-OH, SO₂-O⁽⁻⁾, SO₂-NH₂, SO₂-NH-alquilo C₁₋₄, SO₂-N-(alquilo C₁₋₄)₂, CO-NH-SO₂-NH-alquilo C₁₋₄, CO-NH-SO₂-N-di(alquilo C₁₋₄), CO-O-alquilo C₁₋₆,

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halógeno, nitro, ciano, formilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, arilo eventualmente sustituido, hetarilo eventualmente sustituido o heterociclilo eventualmente sustituido,

R¹⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo,

R¹¹ representa hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₆ eventualmente sustituido,

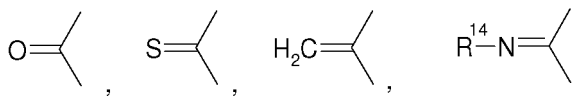
R¹² y R¹³ representan independientemente uno de otro hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-amino, di-(alquil C₁₋₆)-amino, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, hetaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄ o hetarilo,

o

R¹² y R¹³ junto con el átomo al que están unidos representan un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros eventualmente sustituido, que puede estar interrumpido eventualmente con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo,

o

R¹² y R¹³ junto con el átomo al que están unidos representan



X representa oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo o N-R¹⁴, en la que R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido,

Y representa oxígeno, azufre, sulfinilo, sulfonilo o N-R¹⁵, en la que R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido,

R¹⁶ representa metilo, cloro, bromo o trifluorometilo,

R¹⁷ representa metilo, cloro o bromo,

R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ o hetaril-alquilo C₁₋₄,

ES 2 347 292 T3

R¹⁹ y R²⁰ representa independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁₋₄ eventualmente sustituido, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbamoilo, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, aril-alquilo C₁₋₄, hetaril-alquilo C₁₋₄,

o

R¹⁹ y R²⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representa un grupo amino cíclico, o un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, que está interrumpido eventualmente con oxígeno, azufre, nitrógeno, sulfinilo o sulfonilo y/o que está sustituido eventualmente con al menos uno, especialmente 1, 2, 3 ó 4 restos como se define en R⁸, R⁹ y R¹⁰,

y

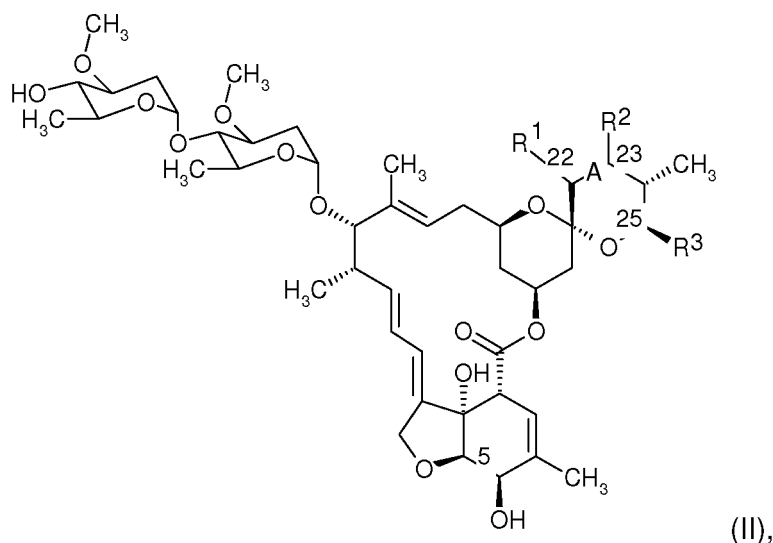
en donde

arilo representa un resto aromático de uno, dos o varios núcleos, y

hetarilo representa un anillo de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos iguales o distintos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y

heterociclilo representa un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, con 1 a 3 heteroátomos iguales o distintos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno o representa un sistema de anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado, constituido por 8 a 14 átomos, que contiene bien en un anillo o bien en ambos anillos independientemente uno de otro de 1 a 5 heteroátomos iguales o distintos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de avermectina de fórmula (I), **caracterizado** porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que la agrupación -C₂₂R¹-A-C₂₃R²- y R³ tienen los significados citados en la reivindicación 1,

ES 2 347 292 T3

en una *primera etapa de reacción* en presencia de un diluyente y en presencia de un coadyuvante de reacción ácido dando los compuestos correspondientes de fórmula (III)

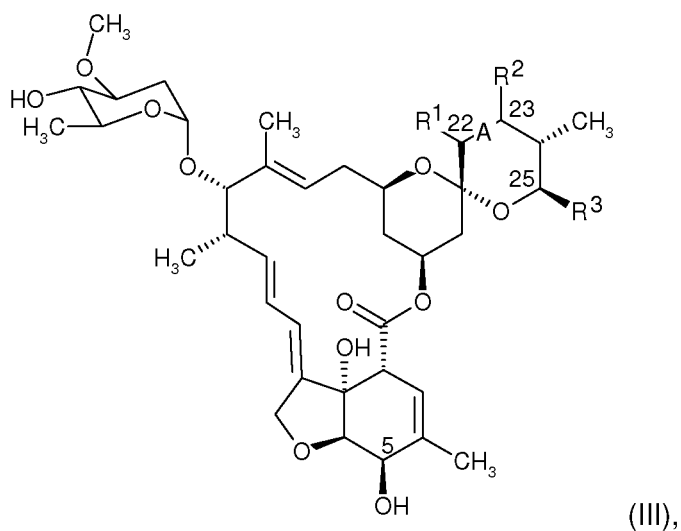
5

10

15

20

25



y éstos se transforman luego en una *segunda etapa de reacción* en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico con grupos protectores adecuados en lactonas macrocíclicas de fórmula (IV)

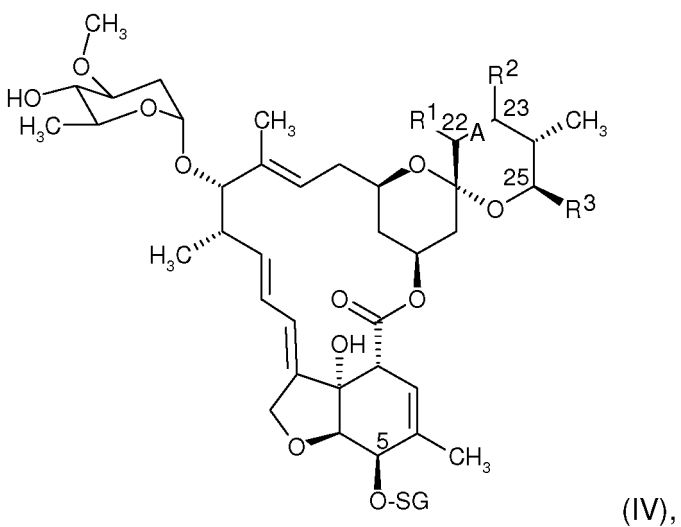
30

35

40

45

50



en la que SG representa un resto de grupo protector adecuado,

55

y éstos se hacen reaccionar luego en una *tercera etapa de reacción* eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción básico con compuestos de fórmula (V)

60



en la que

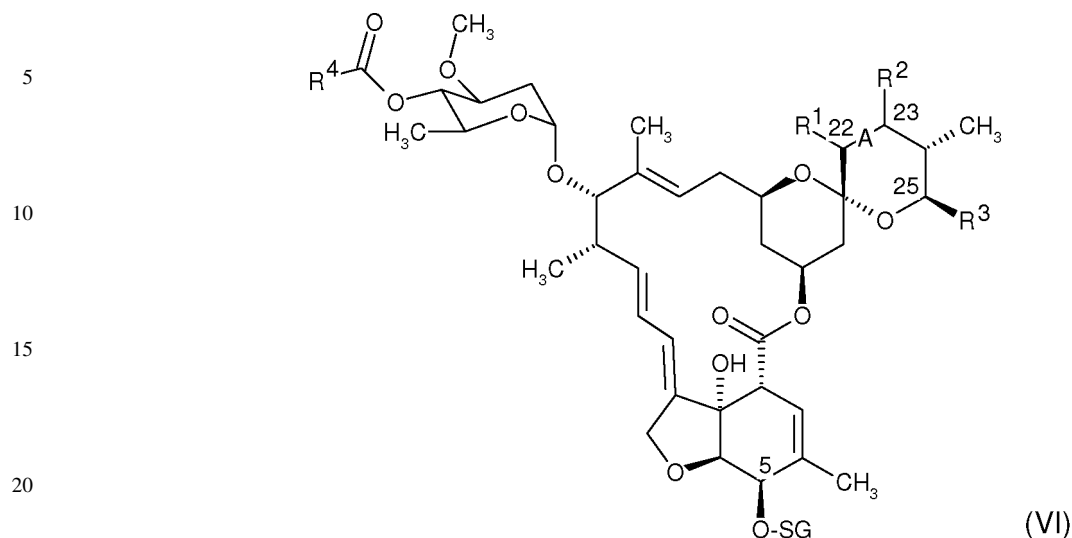
65

R^4 tiene el significado citado en la reivindicación 1, y

LG representa un grupo saliente (Leaving Group) nucleófilo generado eventualmente *in-situ*,

ES 2 347 292 T3

dando compuestos de fórmula (VI),



25 y éstos reaccionan luego en una *cuarta etapa de reacción* en las condiciones de reacción de un desbloqueo de grupos protectores eventualmente en presencia de un diluyente y eventualmente en presencia de un coadyuvante de reacción ácido o básico adecuado.

30 3. Composición que comprende al menos un derivado de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para combatir parásitos animales.

4. Uso de derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para combatir parásitos animales.

35 5. Procedimiento para combatir parásitos animales, **caracterizado** porque los derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 se aplican sobre parásitos animales y/o su espacio vital.

6. Uso de derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para la preparación de composiciones para combatir parásitos animales.

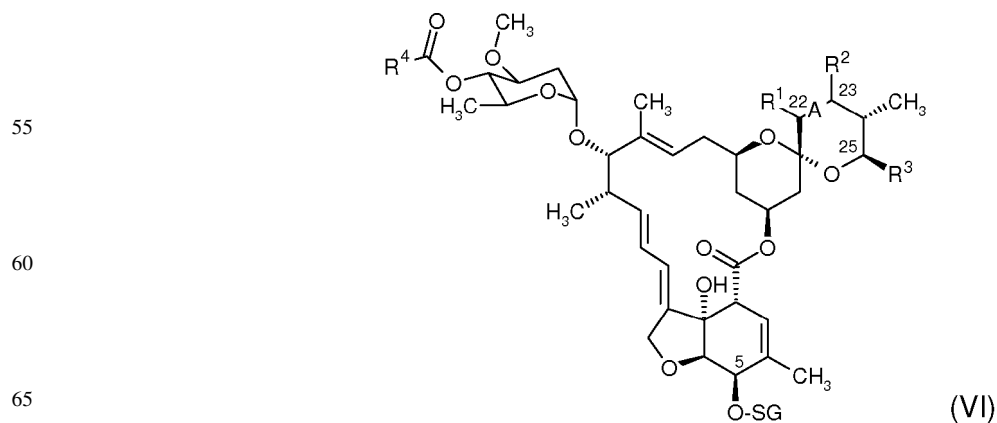
40 7. Uso según la reivindicación 6, en donde los parásitos animales son artrópodos parasitarios.

8. Uso de derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el tratamiento de semillas.

45 9. Uso de derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el tratamiento de plantas transgénicas.

10. Uso de derivados de avermectina de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el tratamiento de semillas de plantas transgénicas.

50 11. Derivados de avermectina de fórmula (VI) según la reivindicación 1



caracterizados porque está presente un resto de grupo protector SG.