



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 102**

51 Int. Cl.:
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 215/18 (2006.01)
C07D 215/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07803403 .0**
96 Fecha de presentación : **11.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2069306**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Compuestos de quinolinilmetilo.**

30 Prioridad: **12.09.2006 US 844023 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.10.2010

73 Titular/es: **BASF SE**
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es: **Puhl, Michael;**
Parra Rapado, Liliana;
Rack, Michael;
Lohmann, Jan Klaas;
Grammenos, Wassilios;
Von Deyn, Wolfgang;
Langewald, Jürgen;
Baumann, Ernst;
Oloumi-Sadeghi, Hassan;
Anspaugh, Douglas D. y
Culbertson, Deborah L.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Compuestos de quinolinilmetilo.

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de ácido bifenil-4-sulfónico (quinolin-4-ilmetil)-amida y los N-óxidos, y las sales de los mismos y su uso para combatir plagas de artrópodos y nemátodos, y también con composiciones que incluyen a tales compuestos como componente activo. La presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula (I) para uso en un método para controlar plagas de artrópodos o nemátodos.

Las plagas de animales y en particular de artrópodos y nemátodos destruyen el crecimiento y los cultivos cosechados y atacan las viviendas de madera y estructuras comerciales, provocando grandes pérdidas económicas al suministro de alimentos y a los bienes. Aunque se conocen un gran número de agentes plaguicidas, debido a la habilidad de las plagas objetivo para desarrollar resistencia a dichos agentes, existe una necesidad continua por nuevos agentes para combatir artrópodos y nemátodos. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen una buena actividad pesticida y muestren un amplio espectro de actividad contra un gran número de diferentes plagas de animales, especialmente contra insectos difíciles de controlar, arácnidos y nemátodos.

WO2005/033081 describe derivados fungicidas de 4-piridinilmetilsulfonamida. Esos compuestos pueden portar un anillo de benceno fusionado a la fracción de piridina.

WO2006/097489 (PCT/EP/2006/060753) describe diferentes 4-piridilmetilamidas del ácido bifenilsulfónico, en donde la fracción bifenilo puede portar sustituyentes en el anillo de fenilo de la fracción bifenilo en el grupo sulfonamida. Se utilizan los compuestos para combatir plagas de artrópodos y para proteger materiales contra la infestación y/o destrucción por parte de dichas plagas.

WO2006/097488 (PCT/EP/2006/060752) entre otros, describe compuestos de quinolona contra los artrópodos de la fórmula (A),

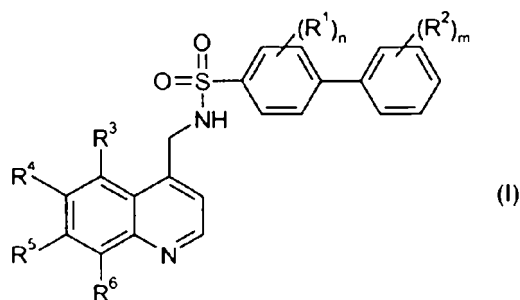


en donde R_2 y R_3 son ambos hidrógeno, halógeno, metoxi o trifluorometoxi, R_1 es hidrógeno o metilo y R_a se selecciona entre fenilo que puede estar sustituido o puede portar un sustituyente seleccionado entre cloro, alquilo C_1-C_4 , metoxi, trifluorometoxi o fenilo.

US 60/782429 describe metilsulfonamidas de quinolina específicas que portan una fracción bifenilo en el grupo sulfonamida en donde la fracción fenileno del bifenilo no está sustituida.

Existe una necesidad continua de suministrar compuestos que sean útiles para combatir artrópodos nocivos tales como insectos y arácnidos. Es deseable que los compuestos tengan una acción mejorada y/o un espectro más amplio de actividad contra artrópodos nocivos.

Sorprendentemente se ha encontrado que se logra este objetivo por medio de compuestos de quinolina de fórmula (I)



en donde

R^1 , R^2 son independientemente cada uno halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 -alcoxi C_1-C_4 , $C(OH)(CF_3)_2$, haloalquilo C_1-

ES 2 346 102 T3

C₆, haloalqueno C₂-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, C(R^a)=O o C(R^a)=NOR^b;

5 R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R^b es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o haloalqueno C₂-C₄;

10 R³, R⁴, R⁵, R⁶ son independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, o C(=O)OR^c;

R^c es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, o alquino C₂-C₆;

15 m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 1 ó 2;

y los N-óxidos o sales de los mismos.

20 Por lo tanto, la presente invención se relaciona con compuestos de quinolina de la fórmula general (I) y los N-óxidos y sales de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención son también útiles para combatir plagas de artrópodos y plagas de nemátodos. Por lo tanto la presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de quinolina de la fórmula general (I) y sus N-óxidos y sales para combatir plagas de artrópodos o plagas de nemátodos.

30 La presente invención se relaciona además con compuestos de fórmula (I) para uso en un método para controlar plagas de artrópodos o nemátodos, que comprende poner en contacto al insecto, arácnido o nemátodo o su suministro de alimentos, hábitat, área de reproducción o su lugar con al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal del mismo. Adicionalmente, la presente invención se relaciona con un método para proteger las plantas en crecimiento del ataque o infestación por parte de plagas de artrópodos o de nemátodos, que comprende aplicar a las plantas, o al suelo o al agua en los cuales ellas están creciendo, al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal agrícola aceptable de los mismos. En una modalidad preferida de los métodos mencionados anteriormente se aplica al menos un compuesto de fórmula (I) y/o N-óxido o la sal de los mismos o una composición que los contiene

35 en una cantidad desde 5 g/ha hasta 2000 g/ha, calculada como el compuesto de fórmula (I).

Además, la presente invención se relaciona con un método para proteger semillas con al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal agrícola aceptable de los mismos o una composición que contiene al menos uno de estos compuestos (I) en cantidades efectivas como pesticidas. Preferiblemente, se aplica al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal agrícola aceptable de los mismos o una composición que contiene al menos uno de estos compuestos en una cantidad desde 0,1 g hasta 10 kg por 100 kg de semillas.

40

Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es la semilla, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal agrícola aceptable de los mismos, preferiblemente en una cantidad desde 0,1 g hasta 10 kg por 100 kg de semillas, calculado como el compuesto de fórmula (I).

45

La presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula (I) para uso en un método para tratar, controlar, prevenir o proteger animales contra infestación o infección por parásitos que comprende la administración o aplicación a los animales de una cantidad efectiva como parasitocida de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos aceptable en el campo veterinario.

50

La presente invención también se relaciona con mezclas pesticidas sinérgicas, que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos y un pesticida seleccionado entre los organo(tio)fosfatos, carbamatos, piretroides, reguladores de crecimiento, neonicotinoides, compuestos agonistas/antagonistas del receptor nicotínico, compuestos antagonistas GABA, insecticidas de lactona macrocíclica, compuestos MET I, II y III, compuestos inhibidores de fosforilación oxidativa, compuestos interruptores de muda, compuestos mezclados inhibidores de la función oxidasa, compuestos bloqueadores del canal de sodio, benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamida, piridililo, pimetrozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, cianopirafen, flupirazofos, ciflumetofen, amido flumet, antranilamidas y N-R'-2,2-dihalo-1-R''-ciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)hidrazona o N-R'-2,2-di(R''')-propionamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-hidrazona, en donde R' es metilo o etilo, halo es cloro o bromo, R'' es hidrógeno o metilo y R''' es metilo o etilo.

55

60

Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de la fórmula (I) y sus N-óxidos pueden tener uno o más centros de quiralidad, en cuyo caso están presentes como enantiómeros puros o diastereómeros puros o como mezclas de enantiómero o diastereómero. Ambos, los enantiómeros o diastereómeros puros y sus mezclas son objeto de la presente invención.

65

ES 2 346 102 T3

Las sales agrícolas útiles de los compuestos (I) abarcan especialmente a las sales de esos cationes o las sales de adición ácida de esos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen un efecto adverso sobre la acción pesticida de los compuestos (I). Los cationes adecuados son así en particular los iones de metales alcalinos, preferiblemente sodio y potasio, de los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio, magnesio y bario, de los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, cinc y hierro, y también el ión amonio que, si se desea, pueden portar de uno a cuatro sustituyentes alquilo C_1-C_4 y/o un sustituyente fenilo o bencilo, preferiblemente diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, trimetilbencilamonio, además iones fosfonio, iones sulfonio, preferiblemente tri (alquil C_1-C_4)sulfonio, y iones sulfoxonio, preferiblemente tri(alquil C_1-C_4)sulfoxonio.

Los aniones de sales de adición ácida útiles son ante todo cloruro, bromuro, fluoruro, sulfato ácido, sulfato, fosfato diácido, fosfato ácido, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, y los aniones de ácidos alcanóicos C_1-C_4 , preferiblemente formato, acetato, propionato y butirato. Ellos se pueden formar por medio de la reacción de compuestos de fórmula (I) con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

Las sales aceptables de uso veterinario de los compuestos de fórmula (I) abarcan especialmente las sales de aquellos cationes o las sales de adición ácida que son conocidas y aceptadas en el arte para la formación de sales para uso veterinario. Las sales de adición ácida adecuadas, por ejemplo formadas por compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo básico de nitrógeno, por ejemplo un grupo amino, incluyen sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo clorhidratos, sulfatos, fosfatos, y nitratos y sales de ácidos orgánicos por ejemplo ácido acético, ácido maléico, por ejemplo las sales monoácidas o sales diácidas de ácido maléico, ácido dimaléico, ácido fumárico, por ejemplo las sales monoácidas o sales diácidas de ácido fumárico, ácido difumárico, ácido metano sulfénico, ácido metano sulfónico, y ácido succínico.

En las definiciones de las variables dadas anteriormente, se utilizan términos colectivos que son generalmente representativos para los sustituyentes en cuestión. El término C_n-C_m indica el número de átomos de carbono posibles en cada caso en el sustituyente o fracción sustituyente en cuestión.

El término “halógeno” como se lo utiliza aquí se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “alquilo” como se lo utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

El término “haloalquilo” como se lo utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, por ejemplo clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo y pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, $CH_2-C_2F_5$, $CF_2-C_2F_5$, $CF(CF_3)_2$, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoro-1-pentilo, 5-cloro-1-pentilo, 5-bromo-1-pentilo, 5-iodo-1-pentilo, 5,5,5-tricloro-1-pentilo, undecafluoropentilo, 6-fluoro-1-hexilo, 6-cloro-1-hexilo, 6-bromo-1-hexilo, 6-iodo-1-hexilo, 6,6,6-tricloro-1-hexil o dodecafluorohexilo.

Por lo tanto “alcoxi” y “alquiltio” como se los utiliza aquí se refieren a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) enlazados a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre respectivamente, en cualquier posición en el grupo alquilo. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, y n-butiltio.

En forma similar, “alquilsulfínico” y “alquilsulfónico” se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) enlazados a través de una fracción $-S(=O)-$ o una fracción $-S(=O)_2-$, respectivamente, en cualquier posición en el grupo alquilo. Los ejemplos incluyen metilsulfínico y metilsulfónico.

En forma similar, “haloalcoxi” y “haloalquiltio” (o haloalquilsulfénico, respectivamente) se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente) enlazados a través de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, respectivamente, en cualquier enlace en el grupo alquilo, en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, por ejemplo haloalcoxi C_1-C_2 , tales como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y pentafluoroetoxi, además haloalquiltio C_1-

ES 2 346 102 T3

C₂, tal como clorometiltio, bromometiltio, diclorometiltio, triclorometiltio, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, clorofluorometiltio, diclorofluorometiltio, clorodifluorometiltio, 1-cloroetiltio, 1-bromoetiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloro-2-fluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio y pentafluoroetiltio y similares.

5

El término “alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄” como se lo utiliza aquí se refiere a alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), en donde se reemplaza un átomo de hidrógeno del radical alcoxi por un grupo alcoxi C₁-C₄.

10

El término “alqueno” como se lo utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-eteno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

25

El término “alquino” como se lo utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etino, propino, 1-butino, 2-butino, y similares.

30

En forma similar, “alquenoilo” y “alquinoilo” se refieren a grupos alqueno o alquino de cadena recta o ramificada, respectivamente (como se mencionó anteriormente) enlazados a través de un átomo de oxígeno, en cualquier carbono del grupo alqueno, o en cualquier átomo de carbono del grupo alquino, por ejemplo alilo o propargilo.

35

El término “cicloalquilo” como se lo utiliza aquí se refiere a anillos monocíclicos de átomos de carbono saturados de 3 a 7 miembros, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo.

El término “cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄” como se lo utiliza aquí se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), en donde un átomo de hidrógeno del radical alquilo es reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

40

En forma similar, el término “cicloalquilo C₃-C₇-alcoxi C₁-C₄” como se lo utiliza aquí se refiere a un alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), en donde un átomo de hidrógeno del radical alcoxi es reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

45

Con respecto al uso pretendido de los compuestos de fórmula (I), se da particular preferencia a los siguientes significados de los sustituyentes R¹ a R⁶ y las variables n y m, en cada caso por su cuenta o en combinación:

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en donde se selecciona R¹ independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, haloalquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo C₁-C₆. Se da particular preferencia a compuestos de la fórmula (I), en los cuales se selecciona R¹ independientemente del grupo que consiste de halógeno, en particular F, Cl, Br; alquilo C₁-C₂, en particular CH₃, haloalquilo C₁-C₂, especialmente fluoroalquilo C₁-C₂, tales como CHF₂, CF₃, alcoxi C₁-C₂, en particular OCH₃, y haloalcoxi C₁-C₂, especialmente fluoroalcoxi C₁-C₂, tales como OCHF₂ y OCF₃;

50

55

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en los cuales m es 1, 2 ó 3;

60

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en los cuales se selecciona R² independientemente entre sí del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, haloalquenoilo C₂-C₆, alquinoilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo C₁-C₆. Se da preferencia particular a compuestos de la fórmula (I), en los cuales se selecciona R² independientemente del grupo que consiste de halógeno, en particular F, Cl, Br; alquilo C₁-C₂, en particular CH₃, haloalquilo C₁-C₃, especialmente fluoroalquilo C₁-C₃, tal como CHF₂, CF₃ y CF(CF₃)₂; alcoxi C₁-C₂, en particular OCH₃, y haloalcoxi C₁-C₃, especialmente fluoroalcoxi C₁-C₃, tal como OCH₂, OCF₃, OCF(CF₃)₂;

65

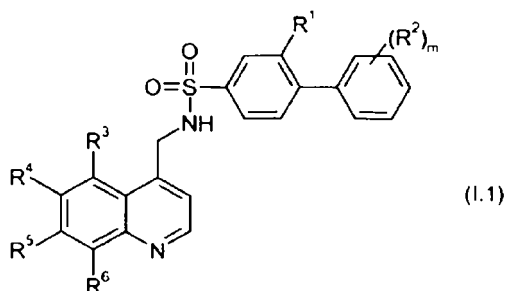
ES 2 346 102 T3

Se da preferencia a compuestos de la fórmula (I), en los cuales R^3 , R^4 , R^5 , R^6 se seleccionan cada uno independiente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , o alquiltio C_1 - C_6 .

Una modalidad muy preferida de la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son cada uno hidrógeno.

Otra modalidad preferida de la presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I), en donde n es 1.

Una modalidad muy preferida de la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el sustituyente R^1 está unido al grupo fenilo en posición relativa meta a la fracción sulfonamida. Este compuesto también es conocido como compuesto de fórmula (I.1), en donde la fracción bifenilo tiene el mismo patrón de sustitución que en el siguiente esquema, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y m son como se definió aquí anteriormente para compuestos de fórmula (I):



Una persona capacitada comprenderá fácilmente que las preferencias dadas para R^1 hasta R^6 y m en conexión con compuestos de fórmula (I) también aplican para las fórmulas (I.1) e (I.1a) como se definió aquí anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I.1) se da preferencia a aquellos en donde se selecciona R^1 del grupo flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, metiltio, trifluorometiltio, y trifluorometoxi.

Las modalidades preferidas de tales compuestos incluyen:

Compuestos de fórmula (I.1) en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 0;

Compuestos de fórmula (I.1) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 1;

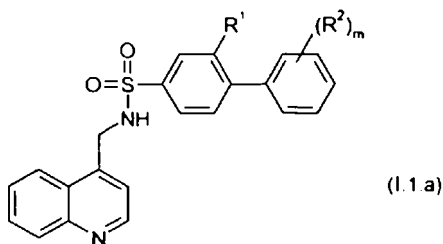
Compuestos de fórmula (I.1) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 2;

Compuestos de fórmula (I.1) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 3.

Se da particular preferencia también a compuestos de fórmula (I.1) en donde R^1 es F, Cl o Br.

Se da preferencia adicional a compuestos de fórmula (I.1) en donde se selecciona R^2 independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 y alcoxi C_1 - C_6 .

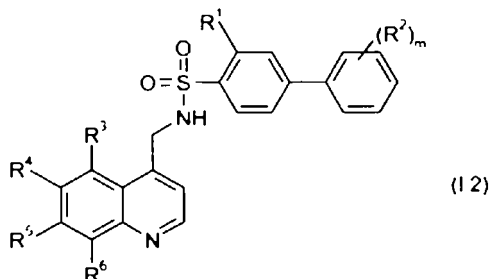
Entre los compuestos de fórmula (I.1), se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I.1), en donde R^1 está unido al grupo fenilo en posición meta con relación a la fracción sulfonamida, n es 1 y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son cada uno hidrógeno, en lo sucesivo denominados como compuestos de quinolina de fórmula (I.1.a)



en donde

R^1 , R^2 y m tienen los significados dados anteriormente, especialmente aquellos mencionados por ser los preferidos.

Otra modalidad muy preferida de la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde el sustituyente R^1 está unido al grupo fenilo en posición orto con relación a la fracción sulfonamida. Este compuesto es también denominado como compuesto de fórmula (I).2, en donde la fracción bifenilo tiene el mismo patrón de sustitución que en el siguiente esquema, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y m son como se definió aquí anteriormente para compuestos de fórmula (I):



Una persona capacitada comprenderá fácilmente que las preferencias dadas para R^1 hasta R^6 y m en conexión con compuestos de fórmula (I) también aplican para las fórmulas (I.2) e (I.2a) como se definió aquí anteriormente.

En los compuestos de fórmula (I.2) se da preferencia a aquellos en donde se selecciona R^1 del grupo flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, metiltio, trifluorometiltio, y trifluorometoxi.

Las modalidades preferidas de tales compuestos incluyen:

Compuestos de fórmula (I.2) en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 0;

Compuestos de fórmula (I.2) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 1;

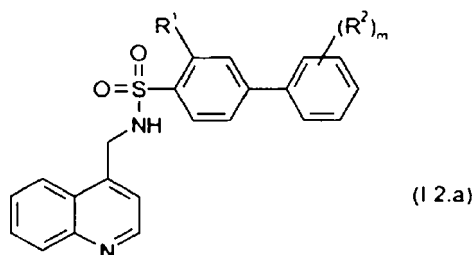
Compuestos de fórmula (I.2) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 2;

Compuestos de fórmula (I.2) en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió aquí anteriormente y m es 3.

Se da particular preferencia también a compuestos de fórmula (I.2) en donde R^1 es F, Cl o Br.

Se da preferencia adicional a compuestos de fórmula (I.2) en donde se selecciona R^2 independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 y alcoxi C_1 - C_6 .

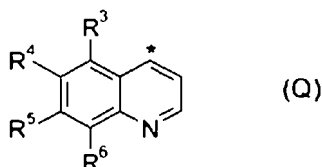
Entre los compuestos de fórmula (I.2), se da preferencia particular a compuestos de fórmula (I), en donde R^1 está unido al grupo fenilo en posición orto con relación a la fracción sulfonamida, n es 1 y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son cada uno hidrógeno, en lo sucesivo denominados como compuestos de quinolina de fórmula (I.2.a),



en donde

R^1 , R^2 y m tienen el significado dado anteriormente, especialmente aquellos mencionados por ser los preferidos.

Los ejemplos de fracciones adecuadas de quinolina Q aparecen en la tabla A siguiente



En la fórmula (Q) * denota el sitio de enlazamiento con la columna principal.

ES 2 346 102 T3

TABLA A

5	Fracción de quinolina no.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	Q-1	H	H	H	H
	Q-2	F	H	H	H
10	Q-3	H	F	H	H
	Q-4	H	H	F	H
	Q-5	H	H	H	F
15	Q-6	-Cl	H	H	H
	Q-7	H	Cl	H	H
	Q-8	H	H	Cl	H
	Q-9	H	H	H	Cl
20	Q-10	CH ₃	H	H	H
	Q-11	H	CH ₃	H	H
	Q-12	H	H	CH ₃	H
25	Q-13	H	H	H	CH ₃
	Q-14	OCH ₃	H	H	H
	Q-15	H	OCH ₃	H	H
30	Q-16	H	H	OCH ₃	H
	Q-17	H	H	H	OCH ₃
	Q-18	CF ₃	H	H	H
35	Q-19	H	CF ₃	H	H
	Q-20	H	H	CF ₃	H
	Q-21	H	H	H	CF ₃
	Q-22	OCF ₃	H	H	H
40	Q-23	H	OCF ₃	H	H
	Q-24	H	H	OCF ₃	H
	Q-25	H	H	H	OCF ₃
45	Q-26	Cl	Cl	H	H
	Q-27	Cl	H	Cl	H
	Q-28	Cl	H	H	Cl
	Q-29	H	Cl	Cl	H
50	Q-30	H	Cl	H	Cl
	Q-31	H	H	Cl	Cl
	Q-32	F	F	H	H
55	Q-33	F	H	F	H
	Q-34	F	H	H	F
	Q-35	H	F	F	H
60	Q-36	H	F	H	F
	Q-37	H	H	F	F
	Q-38	CH ₃	CH ₃	H	H
65	Q-39	CH ₃	H	CH ₃	H

ES 2 346 102 T3

TABLA A (continuación)

Fracción de quinolina no.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
Q-40	CH ₃	H	H	CH ₃
Q-41	H	CH ₃	CH ₃	H
Q-42	H	CH ₃	H	CH ₃
Q-43	H	H	CH ₃	CH ₃
Q-44	OCH ₃	OCH ₃	H	H
Q-45	OCH ₃	H	OCH ₃	H
Q-46	OCH ₃	H	H	OCH ₃
Q-47	H	OCH ₃	OCH ₃	H
Q-48	H	OCH ₃	H	OCH ₃
Q-49	H	H	OCH ₃	OCH ₃
Q-50	CF ₃	CF ₃	H	H
Q-51	CF ₃	H	CF ₃	H
Q-52	CF ₃	H	H	CF ₃
Q-53	H	CF ₃	CF ₃	H
Q-54	H	CF ₃	H	CF ₃
Q-55	H	H	CF ₃	CF ₃

Con respecto a su uso, se da particular preferencia a los compuestos de fórmula (I) compilados en las tablas que se presentan más adelante. Además, los grupos mencionados como sustituyentes en las tablas son por sí mismos, independientemente de la combinación en la cual son mencionados, una modalidad particularmente preferida del sustituyente en cuestión.

Tabla 1

Los compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-1 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponden a una línea de la Tabla B.

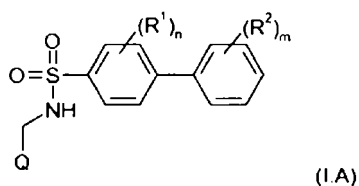


TABLA B

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-1	2-F	--	A-9	3-CH ₃	--
A-2	2-Cl	--	A-10	3-CF ₃	--
A-3	2-CH ₃	--	A-11	3-OCH ₃	--
A-4	2-CF ₃	--	A-12	3-OCF ₃	--
A-5	2-OCH ₃	--	A-13	2-F	2-CH ₃
A-6	2-OCF ₃	--	A-14	2-Cl	2-CH ₃
A-7	3-F	--	A-15	2-CH ₃	2-CH ₃
A-8	3-Cl	--	A-16	2-CF ₃	2-CH ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-17	2-OCH ₃	2-CH ₃	A-47	3-OCH ₃	2-Br
A-18	2-OCF ₃	2-CH ₃	A-48	3-OCF ₃	2-Br
A-19	3-F	2-CH ₃	A-49	2-F	2-Cl
A-20	3-Cl	2-CH ₃	A-50	2-Cl	2-Cl
A-21	3-CH ₃	2-CH ₃	A-51	2-CH ₃	2-Cl
A-22	3-CF ₃	2-CH ₃	A-52	2-CF ₃	2-Cl
A-23	3-OCH ₃	2-CH ₃	A-53	2-OCH ₃	2-Cl
A-24	3-OCF ₃	2-CH ₃	A-54	2-OCF ₃	2-Cl
A-25	2-F	2-CH ₂ CH ₃	A-55	3-F	2-Cl
A-26	2-Cl	2-CH ₂ CH ₃	A-56	3-Cl	2-Cl
A-27	2-CH ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-57	3-CH ₃	2-Cl
A-28	2-CF ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-58	3-CF ₃	2-Cl
A-29	2-OCH ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-59	3-OCH ₃	2-Cl
A-30	2-OCF ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-60	3-OCF ₃	2-Cl
A-31	3-F	2-CH ₂ CH ₃	A-61	2-F	2-F
A-32	3-Cl	2-CH ₂ CH ₃	A-62	2-Cl	2-F
A-33	3-CH ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-63	2-CHF ₃	2-F
A-34	3-CF ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-64	2-CF ₃	2-F
A-35	3-OCH ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-65	2-OCH ₃	2-F
A-36	3-OCF ₃	2-CH ₂ CH ₃	A-66	2-OCF ₃	2-F
A-37	2-F	2-Br	A-67	3-F	2-F
A-38	2-Cl	2-Br	A-68	3-Cl	2-F
A-39	2-CH ₃	2-Br	A-69	3-CH ₃	2-F
A-40	2-CF ₃	2-Br	A-70	3-CF ₃	2-F
A-41	2-OCH ₃	2-Br	A-71	3-OCH ₃	2-F
A-42	2-OCF ₃	2-Br	A-72	3-OCF ₃	2-F
A-43	3-F	2-Br	A-73	2-F	2-CN
A-44	3-Cl	2-Br	A-74	2-Cl	2-CN
A-45	3-CH ₃	2-Br	A-75	2-CH ₃	2-CN
A-46	3-CF ₃	2-Br	A-76	2-CF ₃	2-CN

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-77	2-OCH ₃	2-CN	A-107	3-OCH ₃	2-OCH ₃
A-78	2-OCF ₃	2-CN	A-108	3-OCF ₃	2-OCH ₃
A-79	3-F	2-CN	A-109	2-F	2-CF ₃
A-80	3-Cl	2-CN	A-110	2-Cl	2-CF ₃
A-81	3-CH ₃	2-CN	A-111	2-CH ₃	2-CF ₃
A-82	3-CF ₃	2-CN	A-112	2-CF ₃	2-CF ₃
A-83	3-OCH ₃	2-CN	A-113	2-OCH ₃	2-CHF ₃
A-84	3-OCF ₃	2-CN	A-114	2-OCF ₃	2-CF ₃
A-85	2-F	2-NO ₂	A-115	3-F	2-CF ₃
A-86	2-Cl	2-NO ₂	A-116	3-Cl	2-CF ₃
A-87	2-CH ₃	2-NO ₂	A-117	3-CH ₃	2-CF ₃
A-88	2-CF ₃	2-NO ₂	A-118	3-CF ₃	2-CHF ₃
A-89	2-OCH ₃	2-NO ₂	A-119	3-OCH ₃	2-CF ₃
A-90	2-OCF ₃	2-NO ₂	A-120	3-OCF ₃	2-CF ₃
A-91	3-F	2-NO ₂	A-121	2-F	2-OCF ₃
A-92	3-Cl	2-NO ₂	A-122	2-Cl	2-OCF ₃
A-93	3-CH ₃	2-NO ₂	A-123	2-CH ₃	2-OCF ₃
A-94	3-CF ₃	2-NO ₂	A-124	2-CF ₃	2-OCF ₃
A-95	3-OCH ₃	2-NO ₂	A-125	2-OCH ₃	2-OCF ₃
A-96	3-OCF ₃	2-NO ₂	A-126	2-OCF ₃	2-OCF ₃
A-97	2-F	2-OCH ₃	A-127	3-F	2-OCF ₃
A-98	2-Cl	2-OCH ₃	A-128	3-Cl	2-OCF ₃
A-99	2-CH ₃	2-OCH ₃	A-129	3-CH ₃	2-OCF ₃
A-100	2-CF ₃	2-OCH ₃	A-130	3-CF ₃	2-OCF ₃
A-101	2-OCH ₃	2-OCH ₃	A-131	3-OCH ₃	2-OCF ₃
A-102	2-OCF ₃	2-OCH ₃	A-132	3-OCF ₃	2-OCF ₃
A-103	3-F	2-OCH ₃	A-133	2-F	2-CF(CF ₃) ₂
A-104	3-Cl	2-OCH ₃	A-134	2-Cl	2-CF(CF ₃) ₂
A-105	3-CH ₃	2-OCH ₃	A-135	2-CH ₃	2-CF(CF ₃) ₂
A-106	3-CF ₃	2-OCH ₃	A-136	2-CF ₃	2-CF(CF ₃) ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-137	2-OCH ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-167	3-OCH ₃	3-CH ₃
A-138	2-OCF ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-168	3-OCF ₃	3-CH ₃
A-139	3-F	2-CF(CF ₃) ₂	A-169	2-F	3-CH ₂ CH ₃
A-140	3-Cl	2-CF(CF ₃) ₂	A-170	2-Cl	3-CH ₂ CH ₃
A-141	3-CH ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-171	2-CH ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-142	3-CF ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-172	2-CF ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-143	3-OCH ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-173	2-OCH ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-144	3-OCF ₃	2-CF(CF ₃) ₂	A-174	2-OCF ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-145	2-F	2-SCH ₃	A-175	3-F	3-CH ₂ CH ₃
A-146	2-Cl	2-SCH ₃	A-176	3-Cl	3-CH ₂ CH ₃
A-147	2-CH ₃	2-SCH ₃	A-177	3-CH ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-148	2-CF ₃	2-SCH ₃	A-178	3-CF ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-149	2-OCH ₃	2-SCH ₃	A-179	3-OCH ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-150	2-OCF ₃	2-SCH ₃	A-180	3-OCF ₃	3-CH ₂ CH ₃
A-151	3-F	2-SCH ₃	A-181	2-F	3-Br
A-152	3-Cl	2-SCH ₃	A-182	2-Cl	3-Br
A-153	3-CH ₃	2-SCH ₃	A-183	2-CH ₃	3-Br
A-154	3-CF ₃	2-SCH ₃	A-184	2-CF ₃	3-Br
A-155	3-OCH ₃	2-SCH ₃	A-185	2-OCH ₃	3-Br
A-156	3-OCF ₃	2-SCH ₃	A-186	2-OCF ₃	3-Br
A-157	2-F	3-CH ₃	A-187	3-F	3-Br
A-158	2-Cl	3-CH ₃	A-188	3-Cl	3-Br
A-159	2-CH ₃	3-CH ₃	A-189	3-CH ₃	3-Br
A-160	2-CF ₃	3-CH ₃	A-190	3-CF ₃	3-Br
A-161	2-OCH ₃	3-CH ₃	A-191	3-OCH ₃	3-Br
A-162	2-OCF ₃	3-CH ₃	A-192	3-OCF ₃	3-Br
A-163	3-F	3-CH ₃	A-193	2-F	3-Cl
A-164	3-Cl	3-CH ₃	A-194	2-Cl	3-Cl
A-165	3-CH ₃	3-CH ₃	A-195	2-CH ₃	3-Cl
A-166	3-CF ₃	3-CH ₃	A-196	2-CF ₃	3-Cl

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-197	2-OCH ₃	3-Cl	A-227	3-OCH ₃	3-CN
A-198	2-OCF ₃	3-Cl	A-228	3-OCF ₃	3-CN
A-199	3-F	3-Cl	A-229	2-F	3-NO ₂
A-200	3-Cl	3-Cl	A-230	2-Cl	3-NO ₂
A-201	3-CH ₃	3-Cl	A-231	2-CH ₃	3-NO ₂
A-202	3-CF ₃	3-Cl	A-232	2-CF ₃	3-NO ₂
A-203	3-OCH ₃	3-Cl	A-233	2-OCH ₃	3-NO ₂
A-204	3-OCF ₃	3-Cl	A-234	2-OCF ₃	3-NO ₂
A-205	2-F	3-F	A-235	3-F	3-NO ₂
A-206	2-Cl	3-F	A-236	3-Cl	3-NO ₂
A-207	2-CH ₃	3-F	A-237	3-CH ₃	3-NO ₂
A-208	2-CF ₃	3-F	A-238	3-CF ₃	3-NO ₂
A-209	2-OCH ₃	3-F	A-239	3-OCH ₃	3-NO ₂
A-210	2-OCF ₃	3-F	A-240	3-OCF ₃	3-NO ₂
A-211	3-F	3-F	A-241	2-F	3-OCH ₃
A-212	3-Cl	3-F	A-242	2-Cl	3-OCH ₃
A-213	3-CH ₃	3-F	A-243	2-CH ₃	3-OCH ₃
A-214	3-CF ₃	3-F	A-244	2-CF ₃	3-OCH ₃
A-215	3-OCH ₃	3-F	A-245	2-OCH ₃	3-OCH ₃
A-216	3-OCF ₃	3-F	A-246	2-OCF ₃	3-OCH ₃
A-217	2-F	3-CN	A-247	3-F	3-OCH ₃
A-218	2-Cl	3-CN	A-248	3-Cl	3-OCH ₃
A-219	2-CH ₃	3-CN	A-249	3-CH ₃	3-OCH ₃
A-220	2-CF ₃	3-CN	A-250	3-CF ₃	3-OCH ₃
A-221	2-OCH ₃	3-CN	A-251	3-OCH ₃	3-OCH ₃
A-222	2-OCF ₃	3-CN	A-252	3-OCF ₃	3-OCH ₃
A-223	3-F	3-CN	A-253	2-F	3-CF ₃
A-224	3-Cl	3-CN	A-254	2-Cl	3-CF ₃
A-225	3-CH ₃	3-CN	A-255	2-CH ₃	3-CF ₃
A-226	3-CF ₃	3-CN	A-256	2-CF ₃	3-CF ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-257	2-OCH ₃	3-CF ₃	A-287	3-OCF ₃	3-CF(CF ₃) ₂
A-258	2-OCF ₃	3-CF ₃	A-288	2-Cl	3-SCH ₃
A-259	3-F	3-CF ₃	A-289	2-CH ₃	3-SCH ₃
A-260	3-Cl	3-CF ₃	A-290	2-CF ₃	3-SCH ₃
A-261	3-CH ₃	3-CF ₃	A-291	2-OCH ₃	3-SCH ₃
A-262	3-CF ₃	3-CF ₃	A-292	2-OCF ₃	3-SCH ₃
A-263	3-OCH ₃	3-CF ₃	A-293	3-F	3-SCH ₃
A-264	3-OCF ₃	3-CF ₃	A-294	3-Cl	3-SCH ₃
A-265	2-Cl	3-OCF ₃	A-295	3-CH ₃	3-SCH ₃
A-266	2-CH ₃	3-OCF ₃	A-296	3-CF ₃	3-SCH ₃
A-267	2-CF ₃	3-OCF ₃	A-297	3-OCH ₃	3-SCH ₃
A-268	2-OCH ₃	3-OCF ₃	A-298	3-OCF ₃	3-SCH ₃
A-269	2-OCF ₃	3-OCF ₃	A-299	2-F	3-C(=O)CH ₃
A-270	3-F	3-OCF ₃	A-300	2-Cl	3-C(=O)CH ₃
A-271	3-Cl	3-OCF ₃	A-301	2-CH ₃	3-C(=O)CH ₃
A-272	3-CH ₃	3-OCF ₃	A-302	2-CF ₃	3-C(=O)CH ₃
A-273	3-CF ₃	3-OCF ₃	A-303	2-OCH ₃	3-C(=O)CH ₃
A-274	3-OCH ₃	3-OCF ₃	A-304	2-OCF ₃	3-C(=O)CH ₃
A-275	3-OCF ₃	3-OCF ₃	A-305	3-F	3-C(=O)CH ₃
A-276	2-F	3-CF(CF ₃) ₂	A-306	3-Cl	3-C(=O)CH ₃
A-277	2-Cl	3-CF(CF ₃) ₂	A-307	3-CH ₃	3-C(=O)CH ₃
A-278	2-CH ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-308	3-CF ₃	3-C(=O)CH ₃
A-279	2-CF ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-309	3-OCH ₃	3-C(=O)CH ₃
A-280	2-OCH ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-310	3-OCF ₃	3-C(=O)CH ₃
A-281	2-OCF ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-311	2-F	3-C(=NOCH ₃)CH ₃
A-282	3-F	3-CF(CF ₃) ₂	A-312	2-Cl	3-C(=NOCH ₃)CH ₃
A-283	3-Cl	3-CF(CF ₃) ₂	A-313	2-CH ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃
A-284	3-CH ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-314	2-CF ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃
A-285	3-CF ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-315	2-OCH ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃
A-286	3-OCH ₃	3-CF(CF ₃) ₂	A-316	2-OCF ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-317	3-F	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-347	2-F	4-Br
A-318	3-Cl	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-348	2-Cl	4-Br
A-319	3-CH ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-349	2-CH ₃	4-Br
A-320	3-CF ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-350	2-CF ₃	4-Br
A-321	3-OCH ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-351	2-OCH ₃	4-Br
A-322	3-OCF ₃	3-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-352	2-OCF ₃	4-Br
A-323	2-F	4-CH ₃	A-353	3-F	4-Br
A-324	2-Cl	4-CH ₃	A-354	3-Cl	4-Br
A-325	2-CH ₃	4-CH ₃	A-355	3-CH ₃	4-Br
A-326	2-CF ₃	4-CH ₃	A-356	3-CF ₃	4-Br
A-327	2-OCH ₃	4-CH ₃	A-357	3-OCH ₃	4-Br
A-328	2-OCF ₃	4-CH ₃	A-358	3-OCF ₃	4-Br
A-329	3-F	4-CH ₃	A-359	2-F	4-Cl
A-330	3-Cl	4-CH ₃	A-360	2-Cl	4-Cl
A-331	3-CH ₃	4-CH ₃	A-361	2-CH ₃	4-Cl
A-332	3-CF ₃	4-CH ₃	A-362	2-CF ₃	4-Cl
A-333	3-OCH ₃	4-CH ₃	A-363	2-OCH ₃	4-Cl
A-334	3-OCF ₃	4-CH ₃	A-364	2-OCF ₃	4-Cl
A-335	2-F	4-CH ₂ CH ₃	A-365	3-F	4-Cl
A-336	2-Cl	4-CH ₂ CH ₃	A-366	3-Cl	4-Cl
A-337	2-CH ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-367	3-CH ₃	4-Cl
A-338	2-CF ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-368	3-CF ₃	4-Cl
A-339	2-OCH ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-369	3-OCH ₃	4-Cl
A-340	2-OCF ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-370	3-OCF ₃	4-Cl
A-341	3-F	4-CH ₂ CH ₃	A-371	2-F	4-F
A-342	3-Cl	4-CH ₂ CH ₃	A-372	2-Cl	4-F
A-343	3-CH ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-373	2-CH ₃	4-F
A-344	3-CF ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-374	2-CF ₃	4-F
A-345	3-OCH ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-375	2-OCH ₃	4-F
A-346	3-OCF ₃	4-CH ₂ CH ₃	A-376	2-OCF ₃	4-F

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-377	3-F	4-F	A-407	2-F	4-OCH ₃
A-378	3-Cl	4-F	A-408	2-Cl	4-OCH ₃
A-379	3-CH ₃	4-F	A-409	2-CH ₃	4-OCH ₃
A-380	3-CF ₃	4-F	A-410	2-CF ₃	4-OCH ₃
A-381	3-OCH ₃	4-F	A-411	2-OCH ₃	4-OCH ₃
A-382	3-OCF ₃	4-F	A-412	2-OCF	4-OCH ₃
A-383	2-F	4-CN	A-413	3-F	4-OCH ₃
A-384	2-Cl	4-CN	A-414	3-Cl	4-OCH ₃
A-385	2-CH ₃	4-CN	A-415	3-CH ₃	4-OCH ₃
A-386	2-CF ₃	4-CN	A-416	3-CF ₃	4-OCH ₃
A-387	2-OCH ₃	4-CN	A-417	3-OCH ₃	4-OCH ₃
A-388	2-OCF ₃	4-CN	A-418	3-OCF ₃	4-OCH ₃
A-389	3-F	4-CN	A-419	2-F	4-OCH ₂ CH ₃
A-390	3-Cl	4-CN	A-420	2-Cl	4-OCH ₂ CH ₃
A-391	3-CH ₃	4-CN	A-421	2-CH ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-392	3-CF ₃	4-CN	A-422	2-CF ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-393	3-OCH ₃	4-CN	A-423	2-OCH ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-394	3-OCF ₃	4-CN	A-424	2-OCF ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-395	2-F	4-NO ₂	A-425	3-F	4-OCH ₂ CH ₃
A-396	2-Cl	4-NO ₂	A-426	3-Cl	4-OCH ₂ CH ₃
A-397	2-CH ₃	4-NO ₂	A-427	3-CH ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-398	2-CF ₃	4-NO ₂	A-428	3-CF ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-399	2-OCH ₃	4-NO ₂	A-429	3-OCH ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-400	2-OCF ₃	4-NO ₂	A-430	3-OCF ₃	4-OCH ₂ CH ₃
A-401	3-F	4-NO ₂	A-431	2-F	4-OCH(CH ₃) ₂
A-402	3-Cl	4-NO ₂	A-432	2-Cl	4-OCH(CH ₃) ₂
A-403	3-CH ₃	4-NO ₂	A-433	2-CH ₃	4-OCH(CH ₃) ₂
A-404	3-CF ₃	4-NO ₂	A-434	2-CF ₃	4-OCH(CH ₃) ₂
A-405	3-OCH ₃	4-NO ₂	A-435	2-OCH ₃	4-OCH(CH ₃) ₂
A-406	3-OCF ₃	4-NO ₂	A-436	2-OCF ₃	4-OCH(CH ₃) ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-437	3-F	4-OCH(CH ₃) ₂	A-467	2-F	4-OCF ₃
A-438	3-Cl	4-OCH(CH ₃) ₂	A-468	2-Cl	4-OCF ₃
A-439	3-CH ₃	4-OCH(CH ₃) ₂	A-469	2-CH ₃	4-OCF ₃
A-440	3-CF ₃	4-OCH(CH ₃) ₂	A-470	2-CF ₃	4-OCF ₃
A-441	3-OCH ₃	4-OCH(CH ₃) ₂	A-471	2-OCH ₃	4-OCF ₃
A-442	3-OCF ₃	4-OCH(CH ₃) ₂	A-472	2-OCF ₃	4-OCF ₃
A-443	2-F	4-OC(CH ₃) ₃	A-473	3-F	4-OCF ₃
A-444	2-Cl	4-OC(CH ₃) ₃	A-474	3-Cl	4-OCF ₃
A-445	2-CH ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-475	3-CH ₃	4-OCF ₃
A-446	2-CF ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-476	3-CF ₃	4-OCF ₃
A-447	2-OCH ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-477	3-OCH ₃	4-OCF ₃
A-448	2-OCF ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-478	3-OCF ₃	4-OCF ₃
A-449	3-F	4-OC(CH ₃) ₃	A-479	2-F	4-SCH ₃
A-450	3-Cl	4-OC(CH ₃) ₃	A-480	2-Cl	4-SCH ₃
A-451	3-CH ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-481	2-CH ₃	4-SCH ₃
A-452	3-CF ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-482	2-CF ₃	4-SCH ₃
A-453	3-OCH ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-483	2-OCH ₃	4-SCH ₃
A-454	3-OCF ₃	4-OC(CH ₃) ₃	A-484	2-OCF ₃	4-SCH ₃
A-455	2-F	4-CF ₃	A-485	3-F	4-SCH ₃
A-456	2-Cl	4-CF ₃	A-486	3-Cl	4-SCH ₃
A-457	2-CH ₃	4-CF ₃	A-487	3-CH ₃	4-SCH ₃
A-458	2-CF ₃	4-CF ₃	A-488	3-CF ₃	4-SCH ₃
A-459	2-OCH ₃	4-CF ₃	A-489	3-OCH ₃	4-SCH ₃
A-460	2-OCF ₃	4-CF ₃	A-490	3-OCF ₃	4-SCH ₃
A-461	3-F	4-CF ₃	A-491	2-F	4-C(=O)CH ₃
A-462	3-Cl	4-CF ₃	A-492	2-Cl	4-C(=O)CH ₃
A-463	3-CH ₃	4-CF ₃	A-493	2-CH ₃	4-C(=O)CH ₃
A-464	3-CF ₃	4-CF ₃	A-494	2-CF ₃	4-C(=O)CH ₃
A-465	3-OCH ₃	4-CF ₃	A-495	2-OCH ₃	4-C(=O)CH ₃
A-466	3-OCF ₃	4-CF ₃	A-496	2-OCF ₃	4-C(=O)CH ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-497	3-F	4-C(=O)CH ₃	A-527	2-F	2,4-(CH ₃) ₂
A-498	3-Cl	4-C(=O)CH ₃	A-528	2-Cl	2,4-(CH ₃) ₂
A-499	3-CH ₃	4-C(=O)CH ₃	A-529	2-CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-500	3-CF ₃	4-C(=O)CH ₃	A-530	2-CF ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-501	3-OCH ₃	4-C(=O)CH ₃	A-531	2-OCH ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-502	3-OCF ₃	4-C(=O)CH ₃	A-532	2-OCF ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-503	2-F	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-533	3-F	2,4-(CH ₃) ₂
A-504	2-Cl	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-534	3-Cl	2,4-(CH ₃) ₂
A-505	2-CH ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-535	3-CH ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-506	2-CF ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-536	3-CF ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-507	2-OCH ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-537	3-OCH ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-508	2-OCF ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-538	3-OCF ₃	2,4-(CH ₃) ₂
A-509	3-F	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-539	2-F	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-510	3-Cl	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-540	2-Cl	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-511	3-CH ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-541	2-CH ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-512	3-CF ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-542	2-CF ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-513	3-OCH ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-543	2-OCH ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-514	3-OCF ₃	4-C(=NOCH ₃)CH ₃	A-544	2-OCF ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-515	2-F	4-CF(CF ₃) ₂	A-545	3-F	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-516	2-Cl	4-CF(CF ₃) ₂	A-546	3-Cl	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-517	2-CH ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-547	3-CH ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-518	2-CF ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-548	3-CF ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-519	2-OCH ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-549	3-OCH ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-520	2-OCF ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-550	3-OCF ₃	2,4-(CH ₂ CH ₃) ₂
A-521	3-F	4-CF(CF ₃) ₂	A-551	2-F	2,4-Br ₂
A-522	3-Cl	4-CF(CF ₃) ₂	A-552	2-Cl	2,4-Br ₂
A-523	3-CH ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-553	2-CH ₃	2,4-Br ₂
A-524	3-CF ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-554	2-CF ₃	2,4-Br ₂
A-525	3-OCH ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-555	2-OCH ₃	2,4-Br ₂
A-526	3-OCF ₃	4-CF(CF ₃) ₂	A-556	2-OCF ₃	2,4-Br ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-557	3-F	2,4-Br ₂	A-587	2-F	2,4-(OCH ₃) ₂
A-558	3-Cl	2,4-Br ₂	A-588	2-Cl	2,4-(OCH ₃) ₂
A-559	3-CH ₃	2,4-Br ₂	A-589	2-CH ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-560	3-CF ₃	2,4-Br ₂	A-590	2-CF ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-561	3-OCH ₃	2,4-Br ₂	A-591	2-OCH ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-562	3-OCF ₃	2,4-Br ₂	A-592	2-OCF ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-563	2-F	2,4-Cl ₂	A-593	3-F	2,4-(OCH ₃) ₂
A-564	2-Cl	2,4-Cl ₂	A-594	3-Cl	2,4-(OCH ₃) ₂
A-565	2-CH ₃	2,4-Cl ₂	A-595	3-CH ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-566	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	A-596	3-CF ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-567	2-OCH ₃	2,4-Cl ₂	A-597	3-OCH ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-568	2-OCF ₃	2,4-Cl ₂	A-598	3-OCF ₃	2,4-(OCH ₃) ₂
A-569	3-F	2,4-Cl ₂	A-599	2-F	2,4-(CF ₃) ₂
A-570	3-Cl	2,4-Cl ₂	A-600	2-Cl	2,4-(CF ₃) ₂
A-571	3-CH ₃	2,4-Cl ₂	A-601	2-CH ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-572	3-CF ₃	2,4-Cl ₂	A-602	2-CF ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-573	3-OCH ₃	2,4-Cl ₂	A-603	2-OCH ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-574	3-OCF ₃	2,4-Cl ₂	A-604	2-OCF ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-575	2-F	2,4-F ₂	A-605	3-F	2,4-(CF ₃) ₂
A-576	2-Cl	2,4-F ₂	A-606	3-Cl	2,4-(CF ₃) ₂
A-577	2-CH ₃	2,4-F ₂	A-607	3-CH ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-578	2-CF ₃	2,4-F ₂	A-608	3-CF ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-579	2-OCH ₃	2,4-F ₂	A-609	3-OCH ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-580	2-OCF ₃	2,4-F ₂	A-610	3-OCF ₃	2,4-(CF ₃) ₂
A-581	3-F	2,4-F ₂	A-611	2-F	2,4-(OCF ₃) ₂
A-582	3-Cl	2,4-F ₂	A-612	2-Cl	2,4-(OCF ₃) ₂
A-583	3-CH ₃	2,4-F ₂	A-613	2-CH ₃	2,4-(OCF ₃) ₂
A-584	3-CF ₃	2,4-F ₂	A-614	2-CF ₃	2,4-(OCF ₃) ₂
A-585	3-OCH ₃	2,4-F ₂	A-615	2-OCH ₃	2,4-(OCF ₃) ₂
A-586	3-OCF ₃	2,4-F ₂	A-616	2-OCF ₃	2,4-(OCF ₃) ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-617	3-F	2,4-(OCF ₃) ₂	A-647	2-F	2,5-F ₂
A-618	3-Cl	2,4-(OCF ₃) ₂	A-648	2-Cl	2,5-F ₂
A-619	3-CH ₃	2,4-(OCF ₃) ₂	A-649	2-CH ₃	2,5-F ₂
A-620	3-CF ₃	2,4-(OCF ₃) ₂	A-650	2-CF ₃	2,5-F ₂
A-621	3-OCH ₃	2,4-(OCF ₃) ₂	A-651	2-OCH ₃	2,5-F ₂
A-622	3-OCF ₃	2,4-(OCF ₃) ₂	A-652	2-OCF ₃	2,5-F ₂
A-623	2-F	2,5-(CH ₃) ₂	A-653	3-F	2,5-F ₂
A-624	2-Cl	2,5-(CH ₃) ₂	A-654	3-Cl	2,5-F ₂
A-625	2-CH ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-655	3-CH ₃	2,5-F ₂
A-626	2-CF ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-656	3-CF ₃	2,5-F ₂
A-627	2-OCH ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-657	3-OCH ₃	2,5-F ₂
A-628	2-OCF ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-658	3-OCF ₃	2,5-F ₂
A-629	3-F	2,5-(CH ₃) ₂	A-659	2-F	2,5-(OCH ₃) ₂
A-630	3-Cl	2,5-(CH ₃) ₂	A-660	2-Cl	2,5-(OCH ₃) ₂
A-631	3-CH ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-661	2-CH ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-632	3-CF ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-662	2-CF ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-633	3-OCH ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-663	2-OCH ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-634	3-OCF ₃	2,5-(CH ₃) ₂	A-664	2-OCF ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-635	2-F	2,5-Cl ₂	A-665	3-F	2,5-(OCH ₃) ₂
A-636	2-Cl	2,5-Cl ₂	A-666	3-Cl	2,5-(OCH ₃) ₂
A-637	2-CH ₃	2,5-Cl ₂	A-667	3-CH ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-638	2-CF ₃	2,5-Cl ₂	A-668	3-CF ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-639	2-OCH ₃	2,5-Cl ₂	A-669	3-OCH ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-640	2-OCF ₃	2,5-Cl ₂	A-670	3-OCF ₃	2,5-(OCH ₃) ₂
A-641	3-F	2,5-Cl ₂	A-671	2-F	2,5-(CF ₃) ₂
A-642	3-Cl	2,5-Cl ₂	A-672	2-Cl	2,5-(CF ₃) ₂
A-643	3-CH ₃	2,5-Cl ₂	A-673	2-CH ₃	2,5-(CF ₃) ₂
A-644	3-CF ₃	2,5-Cl ₂	A-674	2-CF ₃	2,5-(CF ₃) ₂
A-645	3-OCH ₃	2,5-Cl ₂	A-675	2-OCH ₃	2,5-(CF ₃) ₂
A-646	3-OCF ₃	2,5-Cl ₂	A-676	2-OCF ₃	2,5-(CF ₃) ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-677	3-F	2,5-(CF ₃) ₂	A-707	2-F	2,6-(CH ₃) ₂
A-678	3-Cl	2,5-(CF ₃) ₂	A-708	2-Cl	2,6-(CH ₃) ₂
A-679	3-CH ₃	2,5-(CF ₃) ₂	A-709	2-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-680	3-CF ₃	2,5-(CF ₃) ₂	A-710	2-CF ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-681	3-OCH ₃	2,5-(CF ₃) ₂	A-711	2-OCH ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-682	3-OCF ₃	2,5-(CF ₃) ₂	A-712	2-OCF ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-683	2-F	2,5-(OCF ₃) ₂	A-713	3-F	2,6-(CH ₃) ₂
A-684	2-Cl	2,5-(OCF ₃) ₂	A-714	3-Cl	2,6-(CH ₃) ₂
A-685	2-CH ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-715	3-CH ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-686	2-CF ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-716	3-CF ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-687	2-OCH ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-717	3-OCH ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-688	2-OCF ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-718	3-OCF ₃	2,6-(CH ₃) ₂
A-689	3-F	2,5-(OCF ₃) ₂	A-719	2-F	3,5-(CH ₃) ₂
A-690	3-Cl	2,5-(OCF ₃) ₂	A-720	2-Cl	3,5-(CH ₃) ₂
A-691	3-CH ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-721	2-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-692	3-CF ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-722	2-CF ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-693	3-OCH ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-723	2-OCH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-694	3-OCF ₃	2,5-(OCF ₃) ₂	A-724	2-OCF ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-695	2-F	2,5-(SCH ₃) ₂	A-725	3-F	3,5-(CH ₃) ₂
A-696	2-Cl	2,5-(SCH ₃) ₂	A-726	3-Cl	3,5-(CH ₃) ₂
A-697	2-CH ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-727	3-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-698	2-CF ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-728	3-CF ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-699	2-OCH ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-729	3-OCH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-700	2-OCF ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-730	3-OCF ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-701	3-F	2,5-(SCH ₃) ₂	A-731	2-F	3,5-(CH ₃) ₂
A-702	3-Cl	2,5-(SCH ₃) ₂	A-732	2-Cl	3,5-(CH ₃) ₂
A-703	3-CH ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-733	2-CH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-704	3-CF ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-734	2-CF ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-705	3-OCH ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-735	2-OCH ₃	3,5-(CH ₃) ₂
A-706	3-OCF ₃	2,5-(SCH ₃) ₂	A-736	2-OCF ₃	3,5-(CH ₃) ₂

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-737	3-F	3,5-(CF ₃) ₂	A-767	2-F	3-CH ₃ , 4-F
A-738	3-Cl	3,5-(CF ₃) ₂	A-768	2-Cl	3-CH ₃ , 4-F
A-739	3-CH ₃	3,5-(CF ₃) ₂	A-769	2-CH ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-740	3-CF ₃	3,5-(CF ₃) ₂	A-770	2-CF ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-741	3-OCH ₃	3,5-(CF ₃) ₂	A-771	2-OCH ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-742	3-OCF ₃	3,5-(CF ₃) ₂	A-772	2-OCF ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-743	2-F	3,5-(OCF ₃) ₂	A-773	3-F	3-CH ₃ , 4-F
A-744	2-Cl	3,5-(OCF ₃) ₂	A-774	3-Cl	3-CH ₃ , 4-F
A-745	2-CH ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-775	3-CH ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-746	2-CF ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-776	3-CF ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-747	2-OCH ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-777	3-OCH ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-748	2-OCF ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-778	3-OCF ₃	3-CH ₃ , 4-F
A-749	3-F	3,5-(OCF ₃) ₂	A-779	2-F	2-Cl, 4-F
A-750	3-Cl	3,5-(OCF ₃) ₂	A-780	2-Cl	2-Cl, 4-F
A-751	3-CH ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-781	2-CH ₃	2-Cl, 4-F
A-752	3-CF ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-782	2-CF ₃	2-Cl, 4-F
A-753	3-OCH ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-783	2-OCH ₃	2-Cl, 4-F
A-754	3-OCF ₃	3,5-(OCF ₃) ₂	A-784	2-OCF ₃	2-Cl, 4-F
A-755	2-F	3-Cl, 4-F	A-785	3-F	2-Cl, 4-F
A-756	2-Cl	3-Cl, 4-F	A-786	3-Cl	2-Cl, 4-F
A-757	2-CH ₃	3-Cl, 4-F	A-787	3-CH ₃	2-Cl, 4-F
A-758	2-CF ₃	3-Cl, 4-F	A-788	3-CF ₃	2-Cl, 4-F
A-759	2-OCH ₃	3-Cl, 4-F	A-789	3-OCH ₃	2-Cl, 4-F
A-760	2-OCF ₃	3-Cl, 4-F	A-790	3-OCF ₃	2-Cl, 4-F
A-761	3-F	3-Cl, 4-F	A-791	2-F	2-Cl, 4-OCH ₃
A-762	3-Cl	3-Cl, 4-F	A-792	2-Cl	2-Cl, 4-OCH ₃
A-763	3-CH ₃	3-Cl, 4-F	A-793	2-CH ₃	2-Cl, 4-OCH ₃
A-764	3-CF ₃	3-Cl, 4-F	A-794	2-CF ₃	2-Cl, 4-OCH ₃
A-765	3-OCH ₃	3-Cl, 4-F	A-795	2-OCH ₃	2-Cl, 4-OCH ₃
A-766	3-OCF ₃	3-Cl, 4-F	A-796	2-OCF ₃	2-Cl, 4-OCH ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-797	3-F	2-Cl, 4-OCH ₃	A-827	2-F	2-F, 4-Br
A-798	3-Cl	2-Cl, 4-OCH ₃	A-828	2-Cl	2-F, 4-Br
A-799	3-CH ₃	2-Cl, 4-OCH ₃	A-829	2-CH ₃	2-F, 4-Br
A-800	3-CF ₃	2-Cl, 4-OCH ₃	A-830	2-CF ₃	2-F, 4-Br
A-801	3-OCH ₃	2-Cl, 4-OCH ₃	A-831	2-OCH ₃	2-F, 4-Br
A-802	3-OCF ₃	2-Cl, 4-OCH ₃	A-832	2-OCF ₃	2-F, 4-Br
A-803	2-F	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-833	3-F	2-F, 4-Br
A-804	2-Cl	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-834	3-Cl	2-F, 4-Br
A-805	2-CH ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-835	3-CH ₃	2-F, 4-Br
A-806	2-CF ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-836	3-CF ₃	2-F, 4-Br
A-807	2-OCH ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-837	3-OCH ₃	2-F, 4-Br
A-808	2-OCF ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-838	3-OCF ₃	2-F, 4-Br
A-809	3-F	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-839	2-F	2-F, 4-CH ₃
A-810	3-Cl	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-840	2-Cl	2-F, 4-CH ₃
A-811	3-CH ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-841	2-CH ₃	2-F, 4-CH ₃
A-812	3-CF ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-842	2-CF ₃	2-F, 4-CH ₃
A-813	3-OCH ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-843	2-OCH ₃	2-F, 4-CH ₃
A-814	3-OCF ₃	2-Cl, 4-CF(CF ₃) ₂	A-844	2-OCF ₃	2-F, 4-CH ₃
A-815	2-F	2-F, 4-Cl	A-845	3-F	2-F, 4-CH ₃
A-816	2-Cl	2-F, 4-Cl	A-846	3-Cl	2-F, 4-CH ₃
A-817	2-CH ₃	2-F, 4-Cl	A-847	3-CH ₃	2-F, 4-CH ₃
A-818	2-CF ₃	2-F, 4-Cl	A-848	3-CF ₃	2-F, 4-CH ₃
A-819	2-OCH ₃	2-F, 4-Cl	A-849	3-OCH ₃	2-F, 4-CH ₃
A-820	2-OCF ₃	2-F, 4-Cl	A-850	3-OCF ₃	2-F, 4-CH ₃
A-821	3-F	2-F, 4-Cl	A-851	2-F	2-F, 4-CF ₃
A-822	3-Cl	2-F, 4-Cl	A-852	2-Cl	2-F, 4-CF ₃
A-823	3-CH ₃	2-F, 4-Cl	A-853	2-CH ₃	2-F, 4-CF ₃
A-824	3-CF ₃	2-F, 4-Cl	A-854	2-CF ₃	2-F, 4-CF ₃
A-825	3-OCH ₃	2-F, 4-Cl	A-855	2-OCH ₃	2-F, 4-CF ₃
A-826	3-OCF ₃	2-F, 4-Cl	A-856	2-OCF ₃	2-F, 4-CF ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-857	3-F	2-F, 4-CF ₃	A-887	2-Cl	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-858	3-Cl	2-F, 4-CF ₃	A-888	2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-859	3-CH ₃	2-F, 4-CF ₃	A-889	2-CF ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-860	3-CF ₃	2-F, 4-CF ₃	A-890	2-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-861	3-OCH ₃	2-F, 4-CF ₃	A-891	2-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-862	3-OCF ₃	2-F, 4-CF ₃	A-892	3-F	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-863	2-F	2-F, 4-OCH ₃	A-893	3-Cl	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-864	2-Cl	2-F, 4-OCH ₃	A-894	3-CH ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-865	2-CH ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-895	3-CF ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-866	2-CF ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-896	3-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-867	2-OCH ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-897	3-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-OCH ₃
A-868	2-OCF ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-898	2-F	2-CH ₃ , 4-Cl
A-869	3-F	2-F, 4-OCH ₃	A-899	2-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl
A-870	3-Cl	2-F, 4-OCH ₃	A-900	2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-871	3-CH ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-901	2-CF ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-872	3-CF ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-902	2-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-873	3-OCH ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-903	2-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-874	3-OCF ₃	2-F, 4-OCH ₃	A-904	3-F	2-CH ₃ , 4-Cl
A-875	2-Cl	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-905	3-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl
A-876	2-CH ₃	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-906	3-CH ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-877	2-CF ₃	2-F, 4-CF(CF ₃) ₂	A-907	3-CF ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-878	2-OCH ₃	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-908	3-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-879	2-OCF ₃	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-909	3-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-Cl
A-880	3-F	2-F, 4-CF(CF ₃) ₂	A-910	2-F	2-CH ₃ , 4-F
A-881	3-Cl	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-911	2-Cl	2-CH ₃ , 4-F
A-882	3-CH ₃	2-F, 4-CF(CF ₃) ₂	A-912	2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-F
A-883	3-CF ₃	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-913	2-CF ₃	2-CH ₃ , 4-F
A-884	3-OCH ₃	2-F, 4-CF(CF ₃) ₂	A-914	2-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-F
A-885	3-OCF ₃	2-F,4-CF(CF ₃) ₂	A-915	2-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-F
A-886	2-F	2-CH ₃ , 4-OCH ₃	A-916	3-F	2-CH ₃ , 4-F

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-917	3-Cl	2-CH ₃ , 4-F	A-947	2-Cl	2-OCH ₃ , 4-F
A-918	3-CH ₃	2-CH ₃ , 4-F	A-948	2-CH ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-919	3-CF ₃	2-CH ₃ , 4-F	A-949	2-CF ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-920	3-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-F	A-950	2-OCH ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-921	3-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-F	A-951	2-OCF ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-922	2-F	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-952	3-F	2-OCH ₃ , 4-F
A-923	2-Cl	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-953	3-Cl	2-OCH ₃ , 4-F
A-924	2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-954	3-CH ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-925	2-CF ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-955	3-CF ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-926	2-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-956	3-OCH ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-927	2-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-957	3-OCF ₃	2-OCH ₃ , 4-F
A-928	3-F	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-958	2-F	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-929	3-Cl	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-959	2-Cl	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-930	3-CH ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-960	2-CH ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-931	3-CF ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-961	2-CF ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-932	3-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-962	2-OCH ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-933	3-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-CF ₃	A-963	2-OCF ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-934	2-F	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-964	3-F	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-935	2-Cl	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-965	3-Cl	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-936	2-CH ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-966	3-CH ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-937	2-CF ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-967	3-CF ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-938	2-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-968	3-OCH ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-939	2-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-969	3-OCF ₃	2-OCH ₃ , 4-Cl
A-940	3-F	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-970	2-F	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-941	3-Cl	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-971	2-Cl	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-942	3-CH ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-972	2-CH ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-943	3-CF ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-973	2-CF ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-944	3-OCH ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-974	2-OCH ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-945	3-OCF ₃	2-CH ₃ , 4-CF(CF ₃) ₂	A-975	2-OCF ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃
A-946	2-F	2-OCH ₃ , 4-F	A-976	3-F	3-NO ₂ , 4-CH ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-977	3-Cl	3-NO ₂ , 4-CH ₃	A-1007	3-Cl	2-CF ₃ , 5-F
A-978	3-CH ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃	A-1008	3-CH ₃	2-CF ₃ , 5-F
A-979	3-CF ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃	A-1009	3-CF ₃	2-CF ₃ , 5-F
A-980	3-OCH ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃	A-1010	3-OCH ₃	2-CF ₃ , 5-F
A-981	3-OCF ₃	3-NO ₂ , 4-CH ₃	A-1011	3-OCF ₃	2-CF ₃ , 5-F
A-982	3-F	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1012	3-F	2-CF ₃ , 5-Cl
A-983	3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1013	3-Cl	2-CF ₃ , 5-Cl
A-984	3-CH ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1014	3-CH ₃	2-CF ₃ , 5-Cl
A-985	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1015	3-CF ₃	2-CF ₃ , 5-Cl
A-986	3-OCH ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1016	3-OCH ₃	2-CF ₃ , 5-Cl
A-987	3-OCF ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	A-1017	3-OCF ₃	2-CF ₃ , 5-Cl
A-988	3-F	2-Cl, 4-CF ₃	A-1018	3-F	2-Cl, 5-CF ₃
A-989	3-Cl	2-Cl, 4-CF ₃	A-1019	3-Cl	2-Cl, 5-CF ₃
A-990	3-CH ₃	2-Cl, 4-CF ₃	A-1020	3-CH ₃	2-Cl, 5-CF ₃
A-991	3-CF ₃	2-Cl, 4-CF ₃	A-1021	3-CF ₃	2-Cl, 5-CF ₃
A-992	3-OCH ₃	2-Cl, 4-CF ₃	A-1022	3-OCH ₃	2-Cl, 5-CF ₃
A-993	3-OCF ₃	2-Cl, 4-CF ₃	A-1023	3-OCF ₃	2-Cl, 5-CF ₃
A-994	3-F	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1024	3-F	2-F, 5-CF ₃
A-995	3-Cl	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1025	3-Cl	2-F, 5-CF ₃
A-996	3-CH ₃	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1026	3-CH ₃	2-F, 5-CF ₃
A-997	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1027	3-CF ₃	2-F, 5-CF ₃
A-998	3-OCH ₃	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1028	3-OCH ₃	2-F, 5-CF ₃
A-999	3-OCF ₃	2-CF ₃ , 4-OCH ₃	A-1029	3-OCF ₃	2-F, 5-CF ₃
A-1000	3-F	3-Cl, 4-CF ₃	A-1030	3-F	3-F, 4-CF ₃
A-1001	3-Cl	3-Cl, 4-CF ₃	A-1031	3-Cl	3-F, 4-CF ₃
A-1002	3-CH ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1032	3-CH ₃	3-F, 4-CF ₃
A-1003	3-CF ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1033	3-CF ₃	3-F, 4-CF ₃
A-1004	3-OCH ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1034	3-OCH ₃	3-F, 4-CF ₃
A-1005	3-OCF ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1035	3-OCF ₃	3-F, 4-CF ₃
A-1006	3-F	2-CF ₃ , 5-F	A-1036	3-F	3-Cl, 4-CF ₃

ES 2 346 102 T3

TABLA B (continuación)

No.	(R ¹) _n	(R ²) _m	No.	(R ¹) _n	(R ²) _m
A-1037	3-Cl	3-Cl, 4-CF ₃	A-1049	3-Cl	3-F, 4-Cl
A-1038	3-CH ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1050	3-CH ₃	3-F, 4-Cl
A-1039	3-CF ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1051	3-CF ₃	3-F, 4-Cl
A-1040	3-OCH ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1052	3-OCH ₃	3-F, 4-Cl
A-1041	3-OCF ₃	3-Cl, 4-CF ₃	A-1053	3-OCF ₃	3-F, 4-Cl
A-1042	3-F	3-Cl, 4-Cl	A-1054	3-F	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1043	3-Cl	3-Cl, 4-Cl	A-1055	3-Cl	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1044	3-CH ₃	3-Cl, 4-Cl	A-1056	3-CH ₃	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1045	3-CF ₃	3-Cl, 4-Cl	A-1057	3-CF ₃	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1046	3-OCH ₃	3-Cl, 4-Cl	A-1058	3-OCH ₃	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1047	3-OCF ₃	3-Cl, 4-Cl	A-1059	3-OCF ₃	3-CF ₃ , 4-Cl
A-1048	3-F	3-F, 4-Cl			

Tabla 2

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-2 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 3

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-3 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 4

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-4 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 5

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-5 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 6

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-6 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 7

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-7 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 8

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-8 y la combinación de (R¹)_n y (R²)_m en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

ES 2 346 102 T3

Tabla 9

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-9 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 10

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-10 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 11

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-11 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 12

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-12 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 13

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-13 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 14

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-14 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 15

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-15 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 16

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-16 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 17

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-17 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 18

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-18 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 19

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-19 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 20

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-20 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

ES 2 346 102 T3

Tabla 21

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-21 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 22

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-22 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 23

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-23 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 24

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-24 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 25.

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-25 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 26

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-26 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 27

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-27 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 28

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-28 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 29

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-29 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 30

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-30 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 31

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-31 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 32

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-32 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

ES 2 346 102 T3

Tabla 33

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-33 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 34

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-34 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 35

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-35 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 36

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-36 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 37

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-37 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 38

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-38 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 39

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-39 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 40

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-40 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 41

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-41 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 42

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-42 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 43

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-43 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

ES 2 346 102 T3

Tabla 44

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-44 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 45

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-45 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 46

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-46 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 47

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-47 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 48

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-48 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 49

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-49 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 50

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-50 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 51

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-51 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 52

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-52 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 53

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-53 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Tabla 54

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-54 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

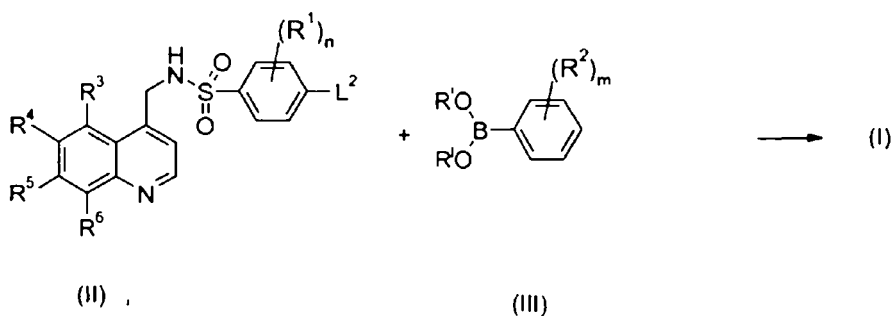
Tabla 55

Compuestos de la fórmula (I.A) en donde Q denota Q-55 y la combinación de $(R^1)_n$ y $(R^2)_m$ en cada caso corresponde a una línea de la Tabla B.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se pueden preparar por medio de diferentes rutas en analogía con procesos del estado del arte ya conocidos para preparar compuestos bifenilo. Convenientemente, pueden obtenerse como se esboza en los esquemas 1 y 2.

Generalmente, se pueden preparar compuestos de quinolina de fórmula (I) por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un derivado de ácido borónico de la fórmula (III) por medio de un acoplamiento de Suzuki como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1



En el esquema 1, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶; n y m son como se definió anteriormente, Rⁱ y R^j son independientemente cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o Rⁱ y R^j forman ambos una fracción 1,2-etileno o 1,2-propileno cuyos átomos de carbono pueden ser no sustituidos o pueden ser todos sustituidos o una parte por grupos metilo, y L² es un grupo saliente adecuado.

Los grupos salientes adecuados L^2 son halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, alquilcarboxilato, benzoato, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato o arilsulfonato, lo más preferible cloro o bromo.

La reacción usualmente se lleva a cabo en presencia de una base y un catalizador, en particular un catalizador de paladio, tal como se describe por ejemplo en la siguiente literatura: Synth. Commun. Vol. 11, p. 513 (1981); Acc. Chem. Res. Vol. 15, pp. 178-184 (1982); Chem. Rev. Vol. 95, pp. 2457-2483 (1995); Organic Letters Vol. 6 (16), p. 2808 (2004); "Metal catalyzed cross coupling reactions", 2nd Edition, Wiley, VCH 2005 (Eds. De Meijere, Diederich); "Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis" (Eds Negishi), Wiley, Interscience, New York, 2002; "Handbook of functionalized organometallics", (Ed. P. Knochel), Wiley, VCH, 2005.

Los catalizadores adecuados están en tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); cloruro de bis(acetonitrilo)paladio(II); complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II)/cloruro de metileno (1:1); bis[bis-(1,2-difenilfosfino)etano]paladio(0); cloruro de bis(bis-(1,2-difenilfosfino)butano]-paladio(II); acetato de paladio(II); cloruro de paladio(II); y complejo de acetato de paladio(II)/tri-*o*-tolilfosfina o mezclas de fosfinas y sales de Pd o fosfinas y complejos de Pd por ejemplo dibencilidenacetona-paladio y tri-*tert*-butilfosfina (o su tetrafluoroborato), trisciclohexilfosfina; o un sistema catalizador de trifenilfosfina de Pd enlazado a un polímero.

Las bases adecuadas son, en general, compuestos inorgánicos, tales como óxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de calcio, y también bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato de sodio, alcóxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio y tert.-butóxido de potasio, además bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropil-etilamina y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas, tales como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y también aminas bíciclicas. Se da preferencia particular a bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y bicarbonato de sodio.

Se utiliza la base en una proporción molar de 1:1 hasta 1:10, preferiblemente de 1:1.5 hasta 5 con relación a 1 mol de compuestos (II), se utiliza el ácido bórico en una proporción molar de 1:1 hasta 1: 5, preferiblemente de 1:1 hasta 1:2.5 con relación a 1 mol de compuestos (II). En algunos casos puede ser benéfico para purificación fácil utilizar el ácido bórico en una cantidad subestequiométrica desde 0.7:1 hasta 0.99:1, con relación a 1 mol de compuestos (II).

Usualmente se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte. Los solventes adecuados son hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano y éter de petróleo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, o, m y p-xileno, éteres, tales como diisopropil éter, tert.-butil metil éter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano y dimetoxietano, cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona y tert.-butil metil cetona, y también dimetil sulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida, particularmente preferiblemente éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano. También es posible utilizar mezclas de los solventes mencionados, o mezclas con agua.

ES 2 346 102 T3

Usualmente se lleva a cabo la reacción a temperaturas desde 20°C hasta 180°C, preferiblemente desde 40°C hasta 120°C.

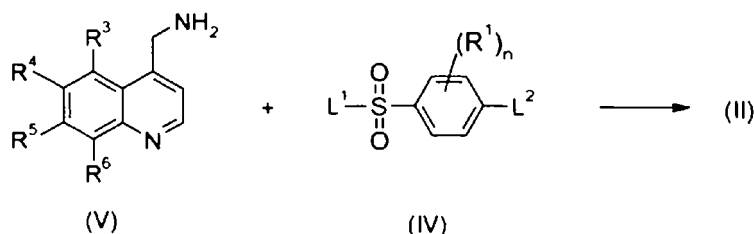
Después de completarse la reacción, se pueden aislar los compuestos de fórmula (I) por medio del empleo de métodos convencionales tales como la adición de la mezcla de reacción al agua, extrayendo con un solvente orgánico, concentrando el extracto y similares. Se pueden purificar los compuestos aislados (I) por medio de una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

También es posible añadir un depurador a las mezclas de reacción para remover los subproductos o los materiales de partida no reaccionados por medio del enlazamiento con aquellos y filtración simple. Para detalles ver "Synthesis and purification catalog", Argonaut, 2003 y la literatura citada allí.

Los ácidos borónicos o ésteres (III) se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados de acuerdo con "Science of Synthesis" Vol. 6, Thieme, 2005; WO 02/042275; Synlett 2003, (8) p.1204; J. Org. Chem., 2003, 68, p. 3729, Synthesis, 2000, p. 442, J. Org. Chem., 1995, 60, p. 750; o "Handbook of functionalized organometallics", (Ed. P. Knochel), Wiley, VCH, 2005.

Se pueden obtener los compuestos (II) por reacción de sulfonilcloruros (IV) con quinolinas (V) como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



En el esquema 2, L², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n y m son como se definió anteriormente, y L¹ es un grupo saliente tal como hidróxido o halógeno, preferiblemente cloro.

Se puede llevar a cabo la reacción de un cloruro de sulfonilo (IV) con una quinolina (V) de acuerdo con métodos estándar de química orgánica, ver por ejemplo, Lieb. Ann. Chem. P. 641, 1990, o WO 2005/033081.

Usualmente se lleva a cabo la reacción en un solvente orgánico inerte. Los solventes adecuados son hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano y éter de petróleo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, o, m y p-xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y clorobenceno, éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tert.-butil metil éter, dioxano, anisol y tetrahidrofurano, nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona y tert.-butil metil cetona, y también dimetil sulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida, preferiblemente tetrahidrofurano, metil tert.-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o dimetilformamida. También es posible utilizar mezclas de los solventes mencionados.

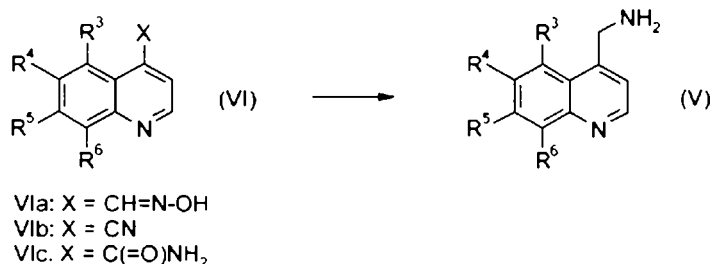
Puede ser conveniente llevar a cabo la reacción en presencia de una base. Bases adecuadas son, en general, compuestos inorgánicos, tales como hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, óxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, tales como carbonato de litio, carbonato de potasio y carbonato de calcio, y también bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato de sodio, además bases orgánicas, por ejemplo aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas, tales como colidina, lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y también aminas bicíclicas. Se da preferencia particular a piridina, trietilamina y carbonato de potasio. Se emplean generalmente las bases en cantidades equimolares, en exceso o, si es conveniente, como solvente. El exceso de base es típicamente de 0,5 a 5 equivalentes molares con relación a 1 mol de compuestos (V).

Generalmente, se lleva a cabo la reacción a temperaturas desde -30°C hasta 120°C, preferiblemente desde -10°C hasta 100°C.

Los materiales de partida reaccionan generalmente entre sí en cantidades equimolares.

Si los cloruros de sulfonilo (IV) no se encuentran comercialmente disponibles, se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

Se conocen quinolinas (V) a partir de la literatura o se encuentran comercialmente disponibles (por ejemplo: 4-metilenaminoquinolina: CAS-Nr 5632-13-3; 6-cloro-4-metilenaminoquinolina: CAS-Nr 859814-05-5; 6-metoxi-4-metilenaminoquinolina: CAS-Nr 708261-71-6; 8-hidroxi-4-metilenaminoquinolina: CAS-Nr 33976-91-9; 6-metoxi-8-cloro-4-metilenaminoquinolina: CAS-Nr 857207-07-9), o se las puede preparar a partir de precursores de quinolina (VI) en donde X es como se define en el siguiente esquema por medio de reducción:



Pueden encontrarse métodos para esta reducción en la literatura por ejemplo en Houben-Weyl, Band 10/4, Thieme, Stuttgart, 1968; Band 11/2, 1957; Band E5, 1985; J. Heterocycl. Chem., 1997, 34 (6), pp. 1661-1667; J. Chem. Soc. 1954, p. 1165; Heterocycles, 41(4), pp. 675-688, 1995; J. Org. Chem., 1982, 47, p. 3153; Heterocycles, 1996, 43 (9), pp. 1893-1900; J. Prakt. Chem-Chem. Ztg. 336(8), pp. 695-697, 1994; o son conocidos por aquellos capacitados en el arte.

Se pueden preparar las oximas (VIa) ya sea a partir del respectivo aldehído (X = CHO; compuestos (VIc)) o el derivado de metilo (X = CH₃; compuestos (VIe)), como se describe en Houben-Weyl, Band 10/4, Thieme, Stuttgart, 1968; Band 11/2, 1957; Band E5, 1985; J. Prakt. Chem-Chem. Ztg. 336(8), pp. 695-697, 1994; Tetrahedron Lett. 42 (39), pp. 6815-6818, 2001; o de Heterociclos, 29(9), pp. 1741-1760, 1989.

Los aldehídos (VIc) se encuentran comercialmente disponibles (por ejemplo 6-cloro-4-quinolincarbaldéhído, 7-metoxi-4-quinolincarbaldéhído, quinolin-4-carbaldéhído) o se los puede sintetizar a partir de una 4-metilquinolina como se indica en J. Org. Chem. 51(4), pp. 536-537, 1986, o a partir de un haloderivado (X = halógeno, compuestos (VIe)) como se muestra en Eur. J. Org. Chem., 2003, (8), pp. 1576-1588; Tetrahedron Lett. 1999, 40 (19), pp. 3719-3722; Tetrahedron, 1999, 55 (41), pp. 12149-12156.

Los derivados de metilo (VIe) se encuentran comercialmente disponibles (por ejemplo 6-cloro 4-metilquinolina; 6,8-dimetoxi-quinolina) o se los puede sintetizar de acuerdo con "Science of Synthesis", Vol 15, Thieme, Stuttgart, 2005.

Se pueden preparar los nitrilos (VIb) ya sea a partir del respectivo derivado de halógeno (VIe) (X = halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,) por reacción con una fuente de cianuro con o sin catalizadores adicionales, como se describe por ejemplo en Tetrahedron Lett. 42(38), pp. 6707-6710, 2001; Chem. Eur. J., 2003, 9 (8), pp. 1828-1836; Chem. Commun. (Cambridge), 2004, (12), pp. 1388-1389; J. Organomet. Chem. 2004, 689 (24), pp. 4576-4583; o J. Chem. Soc. Perk. T., 1 (16), pp. 2323-2326, 1999. Alternativamente, se puede deshidratar la amida o la oxima hasta el correspondiente nitrilo (VIb) como se indica en "Synthesis", Stuttgart, (10), pp. 943-944, 1992; o la literatura citada allí; o Heterocycl. Chem. 1997, 34 (6), pp. 1661-1667.

Las 4-halógeno quinolinas (VIe) se encuentran ya sea comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con "Science of Synthesis", Vol 15, Thieme, Stuttgart, 2005 o por ejemplo de acuerdo con la siguiente literatura o citas mencionadas allí: 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinolina: Journal Med. Chem. 48(5), p. 1359, 2005; 4-cloro-5,7-dicloro-quinolina: Indian, 187817, 29 Jun 2002; 4-cloro-7-cloro-quinolina: Tetrahedron, 60 (13), p. 3017, 2004; 4-cloro-7-trifluorometil-quinolina: Tetrahedron lett., 31(8), p. 1093, 1990; 4-cloro-7,8-dimetoxi-quinolina: Tetrahedron, 41 (15), p.3033, 1985; 4-cloro-8-metoxi quinolina: Chem. Berichte 118(4), p.1556, 1985; 4-cloro-(6 ó 7 u 8)-iodoquinolina, 4-bromo-(6 ó 7 u 8)-iodoquinolina, 4-iodo-(6 ó 7 u 8)-iodoquinolina: J. Med. Chem., 21(3), p. 268, 1978.

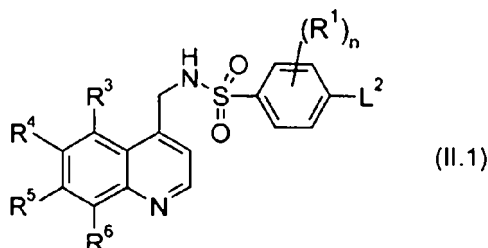
Pueden encontrarse métodos adicionales para construir precursores apropiados o modificar un patrón de sustitución en "Synthesis", Stuttgart (1), pp. 31-32, 1993; Tetrahedron, 1993, 49 (24), pp. 5315-5326; "Methods in Science of Synthesis", Band 15, y la literatura citada allí; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7 (23), pp. 2935 - 2940; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, p. 1264; u Org. Synth. 1955, III, p. 272.

Se pueden preparar N-óxidos a partir de los compuestos (I) de acuerdo con métodos convencionales de oxidación, por ejemplo por tratamiento de un compuesto (I) con un perácido orgánico tal como el ácido metacloroperbenzoico [Journal of Medicinal Chemistry, 38(11), 1892-1903 (1995); WO 03/64572] o con agentes inorgánicos de oxidación tales como peróxido de hidrógeno, [ver Journal of Heterocyclic Chemistry, 18(7), 1305-8 (1981)] u oxona, ver Journal of the American Chemical Society, 123(25), 5962-5973 (2001).

En algunos casos puede ser beneficioso en términos de la facilidad de elaboración o purificación llevar a cabo la reducción de compuestos (VI) hasta compuestos (V) y la reacción de la amina (V) con el compuesto (IV) en un recipiente sin aislar los compuestos (V).

Algunos de los intermediarios de fórmula (II) son nuevos. Estos también son un objetivo de esta invención.

Especialmente, los intermediarios de fórmula (II.1) son un objetivo de la presente invención:



en donde

L^2 es cloro, bromo o yodo, y

n , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado dado anteriormente para compuestos de fórmula (I), especialmente aquellos considerados como los preferidos.

Si no se obtienen compuestos individuales (I) a través de las rutas descritas anteriormente, se los puede preparar por medio de la conversión en derivados de otros compuestos (I) o por medio de modificaciones habituales de las rutas de síntesis descritas.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) pueden conducir a ellos siendo obtenidos como mezclas de isómeros (estereoisómeros, enantiómeros). Si se desea, se pueden separar éstos por medio de los métodos habituales para este propósito, tales como cristalización o cromatografía, también sobre un adsorbato ópticamente activo, para producir los isómeros puros.

Debido a su excelente actividad, se pueden utilizar los compuestos de la fórmula general (I) así como los N-óxidos y sales de los mismos para controlar plagas de animales, seleccionadas entre insectos nocivos, arácnidos y nemátodos.

Por lo tanto, la invención se relaciona adicionalmente con una composición agrícola para combatir tales plagas de animales, que incluye una cantidad tal de al menos un compuesto de la fórmula general (I), un N-óxido o una sal agronómicamente aceptable de los mismos, y al menos un portador líquido y/o sólido inerte agronómicamente aceptable que tiene una acción plaguicida y, si se desea, al menos un tensoactivo.

Tal composición puede contener un compuesto activo único de la fórmula (I), un N-óxido o una sal agronómicamente aceptable de los mismos, o una mezcla de diferentes compuestos activos de la fórmula (I), N-óxidos o sales agronómicamente aceptables de los mismos de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos de la fórmula (I) así como los N-óxidos o las sales agronómicamente aceptables de los mismos y las composiciones plaguicidas que los contienen son agentes efectivos para controlar plagas de artrópodos y nemátodos. Las plagas de animales controladas por los compuestos de fórmula (I) incluyen por ejemplo

Insectos del orden de los lepidópteros (Lepidoptera), por ejemplo *Agrotis ypsilon*, *Agrotis segetum*, *Alabama argillacea*, *Anticarsia gemmatilis*, *Argyresthia conjugella*, *Autographa gamma*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia murinana*, *Capua reticulana*, *Cheimatobia brumata*, *Choristoneura fumiferana*, *Choristoneura occidentalis*, *Cirphis unipuncta*, *Cydia pomonella*, *Dendrolimus pini*, *Diaphania nitidalis*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Eupoecilia ambiguella*, *Evetria bouliana*, *Feltia subterranea*, *Galleria mellonella*, *Grapholitha funebrana*, *Grapholitha molesta*, *Heliothis armigera*, *Heliothis virescens*, *Heliothis zea*, *Hellula undalis*, *Hibernia defoliaria*, *Hyphantria cunea*, *Hyponomeuta malinellus*, *Keiferia lycopersicella*, *Lambdina fiscellaria*, *Laphygma exigua*, *Leucopoptera coffeella*, *Leucopoptera scitella*, *Lithocolletis blancardella*, *Lobesia botrana*, *Loxostege sticticalis*, *Lymantria dispar*, *Lymantria monacha*, *Lyonetia clerkella*, *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Orgyia pseudotsugata*, *Ostrinia nubilalis*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Phalera bucephala*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris brassicae*, *Plathypena scabra*, *Plutelia xylostella*, *Pseudoplusia includens*, *Rhyacionia frustrana*, *Scrobipalpula absoluta*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera littoralis*, *Spodoptera litura*, *Thaumatopeoa pityocampa*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia ni* y *Zeiraphera canadensis*;

escarabajos (Coleoptera), por ejemplo *Agrilus sinuatus*, *Agriotes lineatus*, *Agriotes obscurus*, *Amphimallus solstitialis*, *Anisandrus dispar*, *Anthonomus grandis*, *Anthonomus pomorum*, *Atomaria linearis*, *Blastophagus piniperda*,

- Blitophaga undata*, *Bruchus rufimanus*, *Bruchus pisorum*, *Bruchus lentis*, *Byctiscus betulae*, *Cassida nebulosa*, *Ce-
rotoma trifurcata*, *Ceuthorrhynchus assimilis*, *Ceuthorrhynchus napi*, *Chaetocnema tibialis*, *Conoderus vespertinus*,
5 *Crioceris asparagi*, *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica 12-punctata*, *Diabrotica virgifera*, *Epilachna varivestis*, *Epi-
trix hirtipennis*, *Eutinobothrus brasiliensis*, *Hylobius abietis*, *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Ips typographus*,
10 *Lema bilineata*, *Lema melanopus*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Limoniuss californicus*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Me-
lanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha hippocastani*, *Melolontha melolontha*, *Oulema oryzae*, *Ortiorrhyn-
chus sulcatus*, *Otiorrhynchus ovatus*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllotreta chrysocephala*, *Phyllophaga* sp., *Phyllopertha*
15 *horticola*, *Phyllotreta nemorum*, *Phyllotreta striolata*, *Popillia japonica*, *Sitona lineatus* y *Sitophilus granaria*;
- dípteros (Diptera), por ejemplo *Aedes aegypti*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles maculipennis*, *Ceratitis*
capitata, *Chrysomya bezziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*, *Contarinia sorghicola*, *Cordylobia*
anthropophaga, *Culex pipiens*, *Dacus cucurbitae*, *Dacus oleae*, *Dasineura brassicae*, *Fannia canicularis*, *Gasterop-*
hilus intestinalis, *Glossina morsitans*, *Haematobia irritans*, *Haplodiplosis equestris*, *Hylemyia platyura*, *Hypoderma*
lineata, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza trifolii*, *Lucilia caprina*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Lycoria pectoralis*,
20 *Mayetiola destructor*, *Musca domestica*, *Muscina stabulans*, *Oestrus ovis*, *Oscinella frit*, *Pegomya hysocyami*, *Phor-
bia antiqua*, *Phorbia brassicae*, *Phorbia coarctata*, *Rhagoletis cerasi*, *Rhagoletis pomonella*, *Tabanus bovinus*, *Tipula*
oleracea y *Tipula paludosa*;
- trips (Thysanoptera), por ejemplo *Dichromothrips corbetti*, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frank-
liniella tritici*, *Scirtothrips citri*, *Thrips oryzae*, *Thrips palmi* y *Thrips tabaci*;
- himenópteros (Hymenoptera), por ejemplo *Athalia rosae*, *Atta cephalotes*, *Atta sexdens*, *Atta texana*, *Hoplocampa*
minuta, *Hoplocampa testudinea*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis geminata* y *Solenopsis invicta*;
- 25 heterópteros (Heteroptera), por ejemplo *Acrosternum hilare*, *Blissus leucopterus*, *Cyrtopeltis notatus*, *Dysdercus*
cingulatus, *Dysdercus intermedius*, *Eurygaster integriceps*, *Euschistus impictiventris*, *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus*
lineolaris, *Lygus pratensis*, *Nezara viridula*, *Piesma quadrata*, *Solubea insularis* y *Thyanta perditor*;
- homópteros (Homoptera), por ejemplo *Acyrtosiphon onobrychis*, *Adelges laricis*, *Aphidula nasturtii*, *Aphis fa-
bae*, *Aphis forbesi*, *Aphis pomi*, *Aphis gossypii*, *Aphis grossulariae*, *Aphis schneideri*, *Aphis spiraeicola*, *Aphis sam-
buci*, *Acyrtosiphon pisum*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia argentifolii*, *Brachycaudus cardui*, *Brachycaudus helichrysi*,
Brachycaudus persicae, *Brachycaudus prunicola*, *Brevicoryne brassicae*, *Capitophorus horni*, *Cerosiphia gossypii*,
Chaetosiphon fragaefolii, *Cryptomyzus ribis*, *Dreyfusia nordmannianae*, *Dreyfusia piceae*, *Dysaphis radicola*, *Dysau-
lacorthum pseudosolani*, *Dysaphis plantaginea*, *Dysaphis pyri*, *Empoasca fabae*, *Hyalopterus pruni*, *Hyperomyzus*
35 *lactucae*, *Macrosiphum avenae*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphon rosae*, *Megoura viciae*, *Melanaphis pyra-
rius*, *Metopolophium dirhodum*, *Myzodes persicae*, *Myzus ascalonicus*, *Myzus cerasi*, *Myzus persicae*, *Myzus varians*,
Nasonovia ribis-nigri, *Nilaparvata lugens*, *Pemphigus bursarius*, *Perkinsiella saccharicida*, *Phorodon humuli*, *Psylla*
mali, *Psylla piri*, *Rhopalosiphum ascalonicus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Rhopalosiphum padi*, *Rhopalosiphum insertum*,
Sappaphis mala, *Sappaphis mali*, *Schizaphis graminum*, *Schizoneura lanuginosa*, *Sitobion avenae*, *Sogatella furcifera*
40 *Trialeurodes vaporariorum*, *Toxoptera aurantiand*, y *Viteus vitifolii*;
- termitas (Isoptera), por ejemplo *Calotermes flavicollis*, *Leucotermes flavipes*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticuliter-
mes lucifugus* y *Termes natalensis*;
- 45 ortópteros (Orthoptera), por ejemplo *Acheta domestica*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Forficula auricu-
laria*, *Grylotalpa grylotalpa*, *Locusta migratoria*, *Melanoplus bivittatus*, *Melanoplus femur-rubrum*, *Melanoplus*
mexicanus, *Melanoplus sanguinipes*, *Melanoplus spretus*, *Nomadacris septemfasciata*, *Periplaneta americana*, *Schis-
tocerca americana*, *Schistocerca peregrina*, *Stauronotus maroccanus* y *Tachycines asymamorus*;
- 50 Arachnoidea, tal como arácnidos (Acarina), por ejemplo de las familias *Argasidae*, *Ixodidae* y *Sarcoptidae*, ta-
les como *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Argas persicus*, *Boophilus annulatus*, *Boophilus de-
coloratus*, *Boophilus microplus*, *Dermacentor silvarum*, *Hyalomma truncatum*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes rubicundus*,
Ornithodoros moubata, *Otobius megnini*, *Dermanyssus gallinae*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhi-
picephalus evertsi*, *Sarcoptes scabiei*, y *Eriophyidae* spp. tales como *Aculus schlehtendali*, *Phyllocoptrata oleivora* y
55 *Eriophyes sheldoni*;
- Tarsonemidae* spp. tales como *Phytonemus pallidus* y *Polyphagotarsonemus latus*; *Tenuipalpidae* spp. tal como
Brevipalpus phoenicis;
- 60 *Tetranychidae* spp. tales como *Tetranychus cinnabarinus*, *Tetranychus kanzawai*, *Tetranychus pacificus*, *Tetrany-
chus telarius* y *Tetranychus urticae*, *Panonychus ulmi*, *Panonychus citri*, y *oligonychus pratensis*;
- Sifonáptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopsis*, *Ceratophyllus* spp.; las composiciones y compuestos de fórmula
(I) son útiles para el control de nemátodos, especialmente nemátodos que parasitan plantas tales como nemátodos del
65 nudo de la raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, y otras especies de *Meloidogyne*;
- nemátodos que forman quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *He-
terodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, y otras especies de *Heterodera*; nemátodos de la agalla

de la semilla, especie *Anguina*; nematodos foliares y del tallo, especie *Aphelenchoides*; nemátodos de aguijón, *Belonolaimus longicaudatus* y otra especie de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otra especie de *Bursaphelenchus*; nemátodos de anillo, especie *Criconema*, especie *Criconemella*, especie *Criconemoides*, especie *Mesocriconema*; nemátodos del tallo y del búlbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nemátodos de punzón, especie *Dolichodorus*; nematodos de espiral, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies *Helicotylenchus*; nematodos con envoltura, especie *Hemicycliophora* y especie *Hemicriconemoides*; especie *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especie *Hoploaimus*; nematodos falsos del nudo de la raíz, especie *Nacobbus*; nemátodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nemátodos perno, especie *Paratylenchus*; nemátodos lesión, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nemátodos excavadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nemátodos reniformes, *Rotylenchus robustus* y otras especies de *Rotylenchus*; especie *Scutellonema*; nemátodos de raíz achaparrada, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especie *Paratrichodorus*; nemátodos atrofiadores, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nemátodos de los cítricos, especie *Tylenchulus*; nemátodos daga, especie *Xiphinema*; y otras especies de nemátodos que parasitan plantas.

En una modalidad preferida de la invención se utilizan los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos o sus sales agronómicamente aceptables para controlar artrópodos, tales como insectos o arácnidos, en particular insectos de los órdenes Lepidóptera, Coleóptera y Homóptera y arácnidos del orden Acarina. Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son particularmente útiles para controlar insectos del orden Tisanóptera y Homóptera.

Los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sus sales agronómicamente aceptables, o las composiciones plaguicidas que los contienen pueden utilizarse para proteger las plantas en crecimiento y los cultivos del ataque o infestación por parte de plagas de animales, especialmente insectos, acáridos o arácnidos poniendo en contacto la plant/cultivo con una cantidad efectiva como pesticida de compuestos de fórmula (I). El término "cultivo" se refiere tanto a los cultivos en crecimiento como a los cosechados.

Los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y sus sales agronómicamente aceptables, pueden ser convertidos en formulaciones habituales, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y gránulos. La forma de uso depende del propósito particular pretendido; en cada caso, debe garantizar una distribución fina y uniforme del compuesto de acuerdo con la invención.

Las formulaciones se preparan en una forma conocida (ver, por ejemplo para revisión, la patente estadounidense 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8- 57 y siguientes. WO 91/13546, la patente estadounidense No. 4.172.714, la patente estadounidense No. 4.144.050, la patente estadounidense No. 3.920.442, la patente estadounidense No. 5.180.587, la patente estadounidense No. 5.232.701, la patente estadounidense No. 5.208.030, la patente de la Gran Bretaña No. 2.095.558, la patente estadounidense No. 3.299.566, Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley y Sons, Inc., New York, 1961, Hance y colaboradores, Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 y Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Alemania), 2001, 2. D. A. Knowles, Chemistry y Technology de Agrochemical Formulations, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8), por ejemplo ampliando el compuesto activo con auxiliares adecuados para la formulación de agroquímicos, tales como solventes y/o portadores, si se desea, emulsificantes, tensoactivos y dispersantes, preservantes, agente antiespumado, agentes anticongelantes, para formulaciones para tratamiento de semillas opcionalmente también colorantes y/o aglomerantes y/o agentes gelificantes.

Los ejemplos de solventes adecuados son agua, solventes aromáticos (por ejemplo productos Solvesso, xileno), parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), alcoholes (por ejemplo metanol, butanol, pentanol, alcohol bencílico), cetonas (por ejemplo ciclohexanona, gama-butirolactona), pirrolidonas (N-metil-pirrolidonas [NMP], N-octil-pirrolidona [NOP]), acetatos (glicol diacetato), glicoles, dimetilamidas de ácido graso, ácidos grasos y ésteres de ácido graso. En principio, se pueden utilizar también mezclas de solventes.

Los emulsionantes adecuados son emulsionantes no iónicos y aniónicos (por ejemplo éteres del alcohol graso polioxietileno, alquilsulfonatos y arilsulfonatos).

Los ejemplos de dispersantes son licores residuales de lignina al sulfito y metilcelulosa.

Los tensoactivos adecuados utilizados son sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y amonio de ácido lignosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido fenolsulfónico, ácido dibutilnaftaleno sulfónico, alquilarilsulfonatos, alquil sulfatos, alquilsulfonatos, sulfatos de alcohol graso, ácidos grasos y glicol éteres sulfatados de alcohol graso, además condensados de naftaleno sulfonado y derivados de naftaleno con formaldehído, condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, éter del polioxietileno octilfenol, isoctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, alquilfenol poliglicol éteres, tributilfenil poliglicol éter, triestearilfenil poliglicol éter, alcoholes alquilaril poliéter, condensados de alcohol y óxido de etileno de alcohol graso, aceite de ricino etoxilado, polioxietilén alquil éteres, polioxipropilén etoxilado, acetal de poliglicol éter de lauril alcohol, sorbitol ésteres, licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa.

ES 2 346 102 T3

Las sustancias que son adecuadas para la preparación de soluciones directamente esparcibles, emulsiones, pastas o dispersiones en aceite son fracciones de aceite mineral de medio hasta alto punto de ebullición, tales como querosene o gasóleo, además aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifático, cíclico y aromático, por ejemplo tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, metanol, etanol, propanol, butanol, ciclohexanol, ciclohexanona, isoforona, solventes altamente polares, por ejemplo dimetil sulfóxido, N-metilpirrolidona o agua.

También pueden añadirse a la formulación agentes anticongelantes tales como glicerina, etilén glicol, propilén glicol y bactericidas.

Los agentes antiespumantes adecuados son por ejemplo agentes antiespumantes con base en estearato de silicio o de magnesio.

Un preservante adecuado es por ejemplo diclorofeno.

Las formulaciones para tratamiento de semillas pueden incluir adicionalmente aglomerantes y opcionalmente colorantes.

Se pueden añadir aglomerantes para mejorar la adhesión de los materiales activos sobre las semillas después del tratamiento. Los aglomerantes adecuados son copolímeros en bloque EO/PO tensoactivos pero también polivinilalcoholes, polivinilpirrolidonas, poliacrilatos, polimetacrilatos, polibutenos, poliisobutilenos, poliestireno, polietilena-minas, polietilenamidas, polietileniminas (Lupasol®, Polymin®), poliéteres, poliuretanos, polivinilacetato, tilosa y copolímeros derivados de estos polímeros.

Opcionalmente, también se pueden incluir colorantes en la formulación. Los colorantes adecuados o tintes para formulaciones para tratamiento de semillas son Rodamina B, C.I. Pigmento Rojo 112, C.I. Solvente Rojo 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 112, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento anaranjado 43, pigmento anaranjado 34, pigmento anaranjado 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básico 10, violeta básico 49, ácido red 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.

Un ejemplo de un agente de gelificación es carragenina (Satiagel®).

Se pueden preparar polvos, materiales para aspersión y productos espolvoreables mezclando o moliendo concomitantemente las sustancias activas con un portador sólido.

Se pueden preparar gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, aglutinando los compuestos activos con portadores sólidos.

Los ejemplos de portadores sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, caliza, cal, yeso, bole, toba, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas, y productos de origen vegetal, tales como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros portadores sólidos.

En general, las formulaciones incluyen desde 0.01 hasta 95% en peso, preferiblemente desde 0.1 hasta 90% en peso, del(de los) compuesto(s) activo(s). En este caso, se emplea(n) el(los) compuesto(s) activo(s) con una pureza desde 90% hasta 100% en peso, preferiblemente 95% hasta 100% en peso (de acuerdo al espectro de RMN).

Para propósitos de tratamiento de las semillas, se pueden diluir las respectivas formulaciones 2-10 veces conduciendo a concentraciones en las preparaciones listas para ser utilizadas de 0.01 a 60% en peso de compuesto activo por peso, preferiblemente de 0.1 a 40% en peso.

Se pueden utilizar los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y sus sales agronómicamente aceptables como tales, en la forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de allí, por ejemplo en la forma de soluciones que pueden ser rociadas directamente, polvos, suspensiones o dispersiones, emulsiones, dispersiones en aceite, pastas, productos espolvoreables, materiales para ser esparcidos, o gránulos, por medio de rocío, atomización, espolvoreo, esparcimiento o vertimiento. Las formas de uso dependen completamente del propósito pretendido; ellas tienen por objeto garantizar en cada caso la distribución más fina posible del(de los) compuesto(s) activo(s) de acuerdo con la invención.

Se pueden preparar las formas acuosas de uso a partir de concentrados en emulsión, pastas o polvos rehidratables (polveros que pueden rociarse, dispersiones en aceite) por medio de la adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, se pueden homogenizar las sustancias en agua, tal cual, o disueltas en un aceite o solvente, por medio de un humectador, fijador, dispersante o emulsificante. Sin embargo, también es posible preparar concentrados compuestos de una sustancia activa, humectador, fijador, dispersante o emulsificante y, si conviene, un solvente o aceite, y concentrados tales que sean adecuados para dilución con agua.

ES 2 346 102 T3

Las concentraciones de compuesto activo en preparaciones listas para ser utilizadas pueden ser variadas dentro de rangos relativamente amplios. En general, ellas son de 0.0001 a 10%, preferiblemente de 0.01 a 1% por peso.

- 5 El(Los) compuesto(s) activo(s) puede(n) ser utilizado(s) exitosamente en el proceso de volumen ultra bajo (ULV), siendo posible aplicar formulaciones que contienen por encima del 95% en peso del compuesto activo, o incluso para aplicar el compuesto activo sin aditivos.

Los siguientes son ejemplos de formulaciones:

- 10 1. Productos para dilución con agua para aplicaciones foliares. Para propósitos de tratamiento de semillas, se pueden aplicar tales productos a las semillas diluidas o no diluidas.
- A) Concentrados solubles en agua (SL, LS)
- 15 Se disuelven 10 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) en 90 partes en peso de agua o un solvente soluble en agua. Como alternativa, se añaden humectadores u otros auxiliares. El(Los) compuesto(s) activo(s) disueltos por dilución con agua, mediante el cual se obtiene una formulación con 10% (p/p) de compuesto(s) activo(s).
- 20 B) Concentrados dispersables (DC)
- Se disuelven 20 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua produce una dispersión, mediante la cual se obtiene una formulación con 20% (p/p) de compuesto(s) activo(s).
- 25 C) Concentrados emulsificables (EC)
- Se disuelven 15 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) en 7 partes en peso de xileno con adición de dodecilmecenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso 5 partes en peso). La dilución con agua produce una emulsión, mediante la cual se obtiene una formulación con 15% (p/p) de compuesto(s) activo(s).
- 30 D) Emulsiones (EW, EO, ES)
- 35 Se disuelven 25 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilmecenosulfonato de calcio y aceite de ricino etoxilado (en cada caso 5 partes en peso). Se introduce esta mezcla en 30 partes en peso de agua por medio de una máquina emulsificadora (por ejemplo Ultraturax) y se elabora una emulsión homogénea. La dilución con agua produce una emulsión, mediante la cual se obtiene una formulación con 25% (p/p) del(de los) compuesto(s) activos(s).
- 40 E) Suspensiones (SC, OD, FS)
- 45 En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) con la adición de 10 partes en peso de dispersantes, humectadores y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para producir una suspensión fina de compuesto(s) activo(s). La dilución con agua produce una suspensión estable del(de los) compuesto(s) activo(s), mediante la cual se obtiene una formulación con 20% (p/p) del(de los) compuesto(s) activo(s).
- 50 F) Gránulos dispersable en agua y gránulos solubles en agua (WG, SG)
- Se muelen finamente 50 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) con la adición de 50 partes en peso de dispersantes y humectadores y se vuelve a los gránulos dispersables en agua o solubles en agua por medio de aplicaciones técnicas (por ejemplo extrusión, torre de aspersión, lecho fluido). La dilución con agua produce una dispersión o solución estable del(de los) compuesto(s) activo(s), mediante la cual se obtiene una formulación con 50% (p/p) del(de los) compuesto(s) activo(s).
- 55 G) Polvos dispersables en agua y polvos soluble en agua (WP, SP, SS, WS)
- 60 Se muelen en un molino de estator giratorio 75 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) con la adición de 25 partes en peso de dispersantes, humectadores y gel de sílice. La dilución con agua produce una dispersión o solución estable del(de los) compuesto(s) activo(s), mediante la cual se obtiene una formulación con 75% (p/p) del(de los) compuesto(s) activo(s).
- 65 H) Formulación de Gel (GF)
- En un molino de bolas con agitación, se trituran 20 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) con la adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de humectadores

ES 2 346 102 T3

agentes de gelificación y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para producir una suspensión fina de compuesto(s) activo(s). La dilución con agua produce una dispersión o solución estable del(de los) compuesto(s) activo(s), mediante la cual se obtiene una formulación con 20% (p/p) del(de los) compuesto(s) activo(s).

2. Productos que se aplican no diluidos para aplicaciones foliares. Para propósitos de tratamiento de semillas, se pueden aplicar tales productos a la semilla diluida o no diluida.

I) Polvos espolvoreables (DP, DS)

Se muelen finamente 5 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) y se mezclan muy bien con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto produce un producto espolvoreable que tiene 5% (p/p) de compuesto(s) activo(s).

J) Gránulos (GR, FG, GG, MG)

Se muelen finamente 0.5 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) y se los asocia con 95,5 partes en peso portadores, mediante la cual se obtiene una formulación con 0.5% (p/p) de compuesto(s) activo(s). Los métodos actuales son extrusión, secado por aspersión o lecho fluido. Esto produce gránulos que se aplican en forma no diluida para uso foliar.

K) Soluciones ULV (UL)

Se disuelven 10 partes en peso del(de los) compuesto(s) activo(s) en 90 partes en peso de un solvente orgánico, por ejemplo xileno. Esto produce un producto que tiene 10% (p/p) de compuesto(s) activo(s), que se aplican en forma no diluida para uso foliar.

Los compuestos de Formula (I) son también adecuados para el tratamiento de semillas. Las formulaciones convencionales para el tratamiento de semillas incluyen por ejemplo concentrados fluidos FS, soluciones LS, polvos para tratamiento seco DS, polvos dispersables en agua para tratamiento en suspensión WS, polvos solubles en agua SS y emulsión ES y EC y formulación en gel GF. Se pueden aplicar estas formulaciones a las semillas diluidas o sin diluir. La aplicación a las semillas se lleva a cabo antes de la siembra, ya sea directamente sobre las semillas o después de que las semillas hayan germinado.

En una modalidad preferida, se utiliza una formulación FS para tratamiento de las semillas. Típicamente, una formulación FS puede incluir 1-800 g/l de ingrediente activo, 1-200 g/l de tensoactivo, de 0 a 200 g/l agente anticongelante, de 0 a 400 g/l de aglomerante, de 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta un litro de un solvente, preferiblemente agua.

Otras formulaciones preferidas FS de compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de las semillas incluyen de 0.5 a 80% en peso del ingrediente activo, de 0.05 a 5% en peso de un humectador, de 0.5 a 15% en peso de un gante dispersante, de 0.1 a 5% en peso de un espesante, de 5 a 20% en peso de un agente anticongelante, de 0.1 a 2% en peso de un agente antiespumante, de 1 a 20% en peso de un pigmento y/o un colorante, de 0 a 15% en peso de un agente pegante/adhesivo, de 0 a 75% en peso de un relleno/vehículo, y de 0.01 a 1% en peso de un preservante.

Se pueden añadir diferentes tipos de aceites, humectadores, adyuvantes, herbicidas, fungicidas, otros pesticidas, o bactericidas a los ingredientes activos, si se requiere, justamente antes de utilizarlo (mezcla de tanque). Estos agentes usualmente se mezclan con los agentes de acuerdo con la invención en una proporción en peso de 1:10 hasta 10:1.

Los compuestos de formula (I), sus N-óxidos y sus sales agronómicamente aceptables, son efectivos tanto a través de contacto (a través del suelo, de vidrio, pared, mosquitero, alfombra; partes de la planta o partes del animal), como de ingestión (cebo, o parte de la planta).

Para uso contra hormigas, termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos o cucarachas, se utilizan preferiblemente compuestos de formula (I), sus N-óxidos y sus sales agronómicamente aceptables en una composición de un cebo.

El cebo puede ser una preparación líquida, sólida o semisólida (por ejemplo un gel). Los cebos sólidos pueden tener diferentes formas adecuadas para la respectiva aplicación, por ejemplo gránulos, bloques, barras, discos. Los cebos líquidos se pueden llenar diferentes dispositivos para garantizar una aplicación apropiada, por ejemplo con tenedores abiertos, dispositivos en aerosol, fuentes de goteo, o fuentes de evaporación. Los geles pueden basarse en matrices acuosas u oleosas y pueden ser formulados para necesidades particulares en términos de sus propiedades adhesivas, retención de humedad o características de envejecimiento.

El cebo empleado en la composición es un producto que es suficientemente atractivo para incitar a insectos tales como hormigas, termitas, avispas, moscas, mosquitos, grillos etc., o cucarachas a comerlo. Se puede manipular la capacidad de atracción por medio del uso de estimulantes de alimentación o feromonas sexuales. Los estimulantes de alimentación se escogen, por ejemplo, pero no exclusivamente, a partir de proteínas de plantas y/o de animales (harina de carne, de pescado o de sangre, partes de insectos, yema de huevo), a partir de grasas y aceites de origen animal

y/o vegetal, o de mono, oligo o poliorganosacáridos, especialmente de sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, glucosa, almidón, pectina o incluso melaza o miel. Pueden servir también como estimulantes de alimentación partes frescas o en descomposición de frutas, cultivos, plantas, animales, insectos o partes específicas de los mismos. Se sabe que las feromonas sexuales son más específicas del insecto. En la literatura se describe feromonas específicas y son conocidos por aquellos capacitados en el arte.

Las formulaciones de compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y sus sales agrónomicamente aceptables, tales como aerosoles (por ejemplo en latas atomizadoras), atomizadores de aceite o atomizadores de bomba son muy adecuados para uso no profesional para el control de plagas tales como moscas, pulgas, garrapatas, mosquitos o cucarachas. Las recetas en aerosol están preferiblemente compuestas por el compuesto activo, solventes tales como alcoholes inferiores (por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol), cetonas (por ejemplo acetona, metil etil cetona), hidrocarburos parafínicos (por ejemplo querosenos) que tienen rangos de ebullición de aproximadamente 50 a 250°C, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido (BMSO) hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, agua, auxiliares adicionales tales como emulsificantes tales como sorbitol monooleato, oleil etoxilato que tiene 3-7 moles de óxido de etileno, etoxilato alcohol graso, perfumes oleosos tales como aceites etéreos, ésteres de ácidos grasos medios con alcoholes inferiores, compuestos carbonilo aromáticos, sise requiere, estabilizadores tales como benzoato de sodio, tensoactivos anfóteros, epóxidos inferiores, trietil ortoformato y, si se requiere, propelentes tales como propano, butano, nitrógeno, aire comprimido, dimetil éter, dióxido de carbono, óxido nitroso, o mezclas de estos gases.

Las formulaciones oleosas en aerosol difieren de las recetas en aerosol en que no se utilizan propelentes.

Los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y sus sales agrónomicamente aceptables y sus composiciones respectivas también pueden ser utilizados en espirales fumigadoras y para mosquitos, cartuchos de humo, placas vaporizadoras o vaporizadoras de larga duración y también en papeles para polillas, almohadillas para polillas u otros sistemas vaporizadores que no utilizan calor.

Los métodos para controlar enfermedades infecciosas transmitidas por insectos (por ejemplo malaria, dengue y fiebre amarilla, filariasis linfática y leishmaniosis) con compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y sus sales agrónomicamente aceptables y sus respectivas composiciones también incluyen superficies de tratamiento de cabañas y casas, aerosoles para el ambiente y la impregnación de cortinas, tiendas de campaña, prendas de vestir, mosquiteros, trampas para moscas tse-tse o similares. Las composiciones insecticidas para aplicación a fibras, tejidos de punto, telas sin tejer, materiales en red o láminas y lonas incluyen preferiblemente una mezcla que contiene al insecticida, opcionalmente un repelente y al menos un aglomerante. Los repelentes adecuados son por ejemplo N,N-dietil-meta-toluidamida (DEET) N,N-dietilfenilacetamida (DEPA), 1-(3-ciclohexen-1-il-carbonil)-2-metilpiperina, lactona del ácido (2-hidroximetilciclohexil) acético, 2-etil-1,3-hexandiol, indalona, metilneodecanamida (MNDA), un piretroide no utilizado para control de insectos tal como {(+/-)-3-alil-2-metil-4-oxociclopent-2-(+)-enil-(+)-trans-crisantemato (Esbiotrina), un repelente derivado o idéntico a los extractos de plantas como el limoneno, eugenol, (+)-Eucamalol (1), (-)-1-epi-eucamalol o extractos crudos de planta de plantas como *Eucalyptus maculata*, *Vitex rotundifolia*, *Cymbopogon martinii*, *Cymbopogon citratus* (hierba limón), *Cymbopogon nardus* (citronela). Los aglomerantes adecuados se seleccionan por ejemplo entre polímeros y copolímeros de vinil ésteres de ácidos alifáticos (tales como acetato de vinilo y versatato de vinilo), ésteres acrílico y metacrílico de alcoholes, tales como butil acrilato, 2-etilhexilacrilato, y metil acrilato, hidrocarburos mono y di-etilénicamente insaturados, tales como estirenos y dienos alifáticos, tales como butadieno.

La impregnación de cortinas y mosquiteros se hace en general sumergiendo el material textil en emulsiones o dispersiones del insecticida o rociándolos sobre las redes.

Los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos y las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos son en particular también adecuados para ser utilizados para combatir parásitos en y sobre los animales.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es suministrar también nuevos métodos para el control de parásitos en y sobre animales. Otro objetivo de la invención es el de suministrar plaguicidas más seguros para animales. Otro objetivo de la invención es el de suministrar adicionalmente plaguicidas para animales que pueden ser utilizados en dosis menores que los plaguicidas existentes. Y otro objetivo de la invención es el de suministrar plaguicidas, que permiten un control residual más duradero de los parásitos.

La invención también se relaciona con composiciones que contienen una cantidad efectiva para combatir parásitos de compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos o sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos y un portador aceptable, para combatir parásitos en y sobre animales.

La presente invención también se relaciona con un método para tratar, controlar, prevenir y proteger animales contra la infestación y la infección por parte de parásitos el cual comprende la administración oral, tópica o parenteral o la aplicación a los animales de una cantidad efectiva para combatir parásitos de un compuesto de fórmula (I), el N-óxido o sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos o una composición que los contenga.

La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de una composición para el tratamiento, control, prevención o protección de los animales contra la infestación o infección por parte de parásitos que comprende una cantidad efectiva para combatir parásitos de un compuesto de fórmula (I), el N-óxido o sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos o una composición que los contiene.

La actividad de compuestos contra plagas agrícolas no sugiere que sean adecuados para controlar endo y ectoparásitos en y sobre animales que requieren, por ejemplo, dosis no eméticas bajas dosis no eméticas bajas en el caso de aplicación oral; compatibilidad metabólica con el animal, baja toxicidad, y un manejo seguro.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que los compuestos de formula (I), sus N-óxidos y sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos son adecuados para combatir endo y ectoparásitos en y sobre animales.

10 Los compuestos de formula (I), los N-óxidos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos y las composiciones que los contienen se usan preferiblemente para controlar y evitar infestaciones e infecciones de los animales incluidos los animales de sangre caliente (incluidos los humanos) y los peces. Ellos son adecuados por ejemplo para controlar y prevenir infestaciones e infecciones en mamíferos tales como ganado, ovejas, puercos, camellos, venados, caballos, cerdos, aves de corral, conejos, cabras, perros y gatos, búfalos de agua, asnos, gamos y renos y también en animales de peletería tales como visones, chinchillas y mapaches, aves tales como gallinas, gansos, 15 pavos y patos y peces tales como peces de agua dulce y salada tales como trucha, carpas y anguilas.

20 Se utilizan preferiblemente los compuestos de formula (I), los N-óxidos de los mismos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos y las composiciones que los incluyen, para controlar y prevenir infestaciones e infecciones en animales domésticos, tales como perros o gatos.

Las infestaciones en animales de sangre caliente y peces incluyen, pero no se limitan a piojos, piojos mordedores, garrapatas, larvas nasales de moscardón, keds, moscas mordedoras, moscas musgosas, moscas, larvas miasóticas de la mosca, niguas, jejenes, mosquitos y pulgas.

25 Los compuestos de formula (I), los N-óxidos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos y las composiciones que los contienen son adecuados para control sistémico y/o no sistémico de ecto y/o endoparásitos. Son activos contra todas o algunas de las etapas de desarrollo.

30 Los compuestos de formula (I), los N-óxidos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos son especialmente útiles para combatir ectoparásitos.

Los compuestos de formula (I), los N-óxidos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos son especialmente útiles para combatir parásitos de los siguientes órdenes y especies, respectivamente:

35 pulgas (Sifonáptera), por ejemplo *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsylla cheopis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, y *Nosopsyllus fasciatus*,

40 cucarachas (Blattaria-Blattodea), por ejemplo *Blattella germanica*, *Blattella asahinae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta australasiae*, y *Blatta orientalis*,

45 moscas, mosquitos (Díptera), por ejemplo *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles crucians*, *Anopheles albimanus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles freeborni*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles minimus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Calliphora vicina*, *Chrysomya bez-ziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*, *Chrysops discalis*, *Chrysops silacea*, *Chrysops atlant-icus*, *Cochliomyia hominivorax*, *Cordylobia anthropophaga*, *Culicoides furens*, *Culex pipiens*, *Culex nigripalpus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex tarsalis*, *Culiseta inornata*, *Culiseta melanura*, *Dermatobia hominis*, *Fannia canicularis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Glossina morsitans*, *Glossina palpalis*, *Glossina fuscipes*, *Glossina tachinoides*, *Haematobia irritans*, *Haplodiplosis equestris*, *Hippelates* spp., *Hypoderma lineata*, *Leptoconops torrens*, *Lucilia caprina*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Lycoria pectoralis*, *Mansonia* spp., *Muscadomes-tica*, *Muscina stabulans*, *Oestrus ovis*, *Phlebotomus argentipes*, *Psorophora columbiae*, *Psorophora discolor*, *Prosimulium mixtum*, *Sarcophaga haemorrhoidalis*, *Sarcophaga* sp., *Simulium vittatum*, *Stomoxys calcitrans*, *Tabanus bovinus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus lineola*, y *Tabanus similis*,

55 piojos (Phthiraptera), por ejemplo *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* y *Solenopotes capillatus*.

60 garrapatas y ácaros parasitarios (Parasitiformes): garrapatas (Ixodida), por ejemplo *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Ixodes pacificus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum*, *Amblyommamaculatum*, *Ornithodoros hermsi*, *Ornithodoros turicata* y ácaros parasitarios (Mesostigmata), por ejemplo *Ornithonyssus bacoti* y *Dermanyssus gallinae*;

65 Actinédida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata) por ejemplo *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletia* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., y *Laminosioptes* spp;

ES 2 346 102 T3

Chinches (Heteroptera): *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*, *Reduvius senilis*, *Triatoma* spp., *Rhodnius* spp., *Panstrongylus* spp. y *Arilus critatus*,

Anoplurida, por ejemplo *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phthirus* spp., y *Solenopotes* spp;

Mallophagida (subórdenes Amblycera e Ischnocera), por ejemplo *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Trichodectes* spp., y *Felicola* spp;

Lombrices Nemátodos:

Tricocéfalos y Triquinosis (Trichosyringida), por ejemplo Trichinellidae (*Trichinella* spp.), (Trichuridae) *Trichuris* spp., *Capillaria* spp;

Rhabditida, por ejemplo *Rhabditis* spp., *Strongyloides* spp., *Helicephalobus* spp;

Strongylida, por ejemplo *Strongylus* spp., *Ancylostoma* spp., *Necator americanus*, *Bunostomum* spp. (Anquilostoma), *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus contortus*, *Ostertagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Cyathostoma* spp., *Oesophagostomum* spp., *Stephanurus dentatus*, *Ollulanus* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus dentatus*, *Syngamus trachea*, *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Globocephalus* spp., *Necator* spp., *Metastrongylus* spp., *Muellerius capillaris*, *Protostrongylus* spp., *Angiostrongylus* spp., *Parelaphostrongylus* spp., *Aleurostrongylus abstrusus*, y *Diocotophyma renal*;

Ascarides Intestinales (Ascaridida), por ejemplo *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Ascaridia galli*, *Parascaris equorum*, *Enterobius vermicularis* (Oxiuro), *Toxocara canis*, *Toxascaris leonine*, *Skrjabinema* spp., y *Oxyuris equi*;

Camallanida, por ejemplo *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea);

Spirurida, por ejemplo *Thelazia* spp., *Wuchereria* spp., *Brugia* spp., *Onchocerca* spp., *Dirofilaria* spp., *Dipetalonema* spp., *Setaria* spp., *Elaeophora* spp., *Spirocera lupi*, y *Habronema* spp.;

Gusanos de cabeza espinosa (Acanthocephala), por ejemplo *Acanthocephalus* spp., *Macracanthorhynchus hirudinaceus* y *Oncicola* spp.;

Planarias (Platelmintos):

Tremátodos (Trematoda), por ejemplo *Faciola* spp., *Fascioloides magna*, *Paragonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Fasciolopsis buski*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Alaria alata*, *Paragonimus* spp., y *Nanocyetes* spp,

Cercomeromorpha, en particular Cestoda (Tenias), por ejemplo *Diphyllbothrium* spp., *Tenia* spp., *Echinococcus* spp., *Dipylidium caninum*, *Multiceps* spp., *Hymenolepis* spp., *Mesocestoides* spp., *Vampirolepis* spp., *Moniezia* spp., *Anoplocephala* spp., *Sirometra* spp., *Anoplocephala* spp., y *Hymenolepis* spp.

Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones que los contienen son particularmente útiles para el control de plagas del orden Díptera, Siphonaptera e Ixodida.

Además, se prefiere especialmente el uso de los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos y composiciones que los contienen para combatir mosquitos.

El uso de los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos y composiciones que los contienen para combatir moscas es una modalidad preferida adicional de la presente invención.

Además, se prefiere especialmente el uso los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos y las composiciones que los contienen para combatir pulgas.

El uso de los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos y composiciones que los contienen para combatir garrapatas es una modalidad preferida adicional de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o las sales de los mismos también son especialmente útiles para combatir endoparásitos (lombrices nemátodos, gusanos de cabeza espinosa y planarias).

Se puede llevar a cabo la administración en forma tanto profiláctica como terapéutica.

Se lleva a cabo la administración de los compuestos activos en forma directa o en forma de preparaciones adecuadas, en forma oral, tópica/dérmica o parenteral.

ES 2 346 102 T3

Para administración oral a los animales de sangre caliente, se pueden formular los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o las sales de uso veterinario de los mismos como piensos, premezclas de piensos, concentrados de piensos, píldoras, soluciones, pastas, suspensiones, bebidas purgantes, geles, comprimidos, bolos y cápsulas. Además, se pueden administrar los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o las sales aceptables desde el punto de vista veterinario de los mismos a los animales en sus bebederos. Para administración oral, la forma de dosificación escogida debe suministrarle al animal de 0.01 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal del animal por día del compuesto de fórmula (I), preferiblemente con 0.5 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal del animal por día.

Alternativamente, se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) a los animales en forma parenteral, por ejemplo, por medio de una inyección intrarruminal, intramuscular, intravenosa o subcutánea. Se pueden dispersar o disolver los compuestos de fórmula (I) en un portador fisiológicamente aceptable para inyección subcutánea. Alternativamente, se pueden formular los compuestos de fórmula (I) en un implante para administración subcutánea. Además, se pueden administrar en forma transdérmica los compuestos de fórmula (I) a los animales. Para administración parenteral, la forma de dosificación escogida debe suministrarle al animal de 0.01 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal del animal por día del compuesto de fórmula (I).

Se pueden aplicar también los compuestos de fórmula (I) en forma tópica a los animales en la forma de baños, polvos, collares, medallones, atomizadores, champús, formulaciones aplicadas en un sitio y vertidas y en ungüentos o emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua. Para aplicación tópica los baños y los atomizadores usualmente contienen de 0.5 ppm hasta 5.000 ppm y preferiblemente de 1 ppm hasta 3.000 ppm de los compuestos de fórmula (I). Además, se pueden formular los compuestos de fórmula (I) como etiquetas para las orejas para animales, particularmente cuadrúpedos tales como el ganado y las ovejas.

Las preparaciones adecuadas son:

Soluciones tales como soluciones orales, concentrados para administración oral después de dilución, soluciones para uso sobre la piel o en cavidades corporales, formulaciones para ver vertidas, genes;

Emulsiones y suspensiones para administración oral o dérmica; preparaciones semisólidas;

Formulaciones en las cuales se procesa el compuesto activo en una base untuosa o en una emulsión base de aceite en agua o de agua en aceite;

Preparaciones sólidas tales como polvos, premezclas o concentrados, gránulos, bolitas, comprimidos, bolos, cápsulas; aerosoles e inhaladores, y artículos preformados que contienen al compuesto activo.

Se preparan las composiciones adecuadas para inyección disolviendo el ingrediente activo en un solvente adecuado y añadiendo opcionalmente ingredientes adicionales tales como ácidos, bases, sales amortiguadoras, preservantes y solubilizadores. Se filtran las soluciones y se empacan en forma estéril.

Los solventes adecuados son solventes fisiológicamente tolerables tales como agua, alcoholes tales como etanol, butanol, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, polietilén glicoles, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona, y mezclas de los mismos.

Opcionalmente se pueden disolver los compuestos activos en aceites vegetales o sintéticos fisiológicamente tolerables que sean adecuados para inyección.

Los solubilizadores adecuados son solventes que promueven la disolución del compuesto activo en el solvente principal o que evitan su precipitación. Son ejemplos la polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, aceite de ricino, polioxietilado, y sorbitan éster polioxietilado.

Los preservantes adecuados son alcohol bencílico, triclorobutanol, ésteres de ácido p-hidroxibenzóico, y n-butanol.

Las soluciones orales se administran directamente. Después de una dilución previa hasta la concentración de uso. Las soluciones orales y los concentrados se preparan de acuerdo al estado del arte y como se describió anteriormente para soluciones inyectables, no siendo necesarios procedimientos estériles.

Las soluciones para uso sobre la piel se dejan gotear, se untan, se frotan, se salpican o se rocían.

Las soluciones para uso sobre la piel se preparan de acuerdo al estado del arte y de acuerdo a lo que se describió anteriormente para soluciones inyectables, no siendo necesarios procedimientos estériles.

Otros solventes adecuados son polipropilén glicol, fenil etanol, fenoxi etanol, ésteres tales como etil o butilacetato, benzoato de bencilo, éteres tales como alquilénglicol alquiléter, por ejemplo dipropilén glicol monometil éter, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, hidrocarburos aromáticos, aceites vegetales y sintéticos, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, transcutol, solketal, propilén carbonato y mezclas de los mismos.

ES 2 346 102 T3

Puede ser conveniente añadir espesantes durante la preparación. Los espesantes adecuados son espesantes inorgánicos tales como bentonitas, ácido silícico coloidal, monoestearato de aluminio, espesantes orgánicos tales como derivados de la celulosa, polivinil alcoholes y sus copolímeros, acrilatos, y metacrilatos.

5 Los geles se aplican o se esparcen sobre la piel o se introducen en cavidades corporales. Los geles se preparan por tratamiento de las soluciones que han sido preparadas como se describió en el caso de las soluciones inyectables con suficiente espesante para que resulte en un material claro que tiene una consistencia como la de un ungüento. Los espesantes empleados son los espesantes mencionados anteriormente.

10 Las formulaciones para ser vertidas se vierten o se esparcen sobre áreas limitadas de la piel, penetrando el compuesto activo la piel y actuando en forma sistémica.

Las formulaciones para ser vertidas se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando el compuesto activo en un disolvente o mezclas disolventes compatibles con la piel. Si se requiere, se añaden otros auxiliares tales como colorantes, sustancias que promueven la bioabsorción, antioxidantes, estabilizadores de luz, adhesivos.

15 Los solventes adecuados son agua, alcanoles, glicoles, polietilén glicoles, polipropilén glicoles, glicerol, alcoholes aromáticos tales como bencil alcohol, feniletanol, fenoxietanol, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, benzoato de bencil, éteres tales como los éteres de alquil alquilen glicol tales como monometil éter de dipropilén glicol, monobutil éter de dietilén glicol, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, carbonatos cíclicos tales como carbonato de propileno, carbonato de etileno, hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, aceites vegetales o sintéticos, DMF, dimetilacetamida, n-alquilpirrolidonas tales como metilpirrolidona, n-butilpirrolidona o n-octilpirrolidona, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, 2,2-dimetil-4-oximetilen-1,3-dioxolano y glicerol formal.

25 Los colorantes adecuados son todos los colorantes permitidos para uso en animales y que pueden ser disueltos o suspendidos.

Las sustancias adecuadas promotoras de absorción son, por ejemplo, DMSO, aceites esparcibles tales como miristato de isopropilo, pelargonato de dipropilén glicol, aceites de silicona y copolímeros de los mismos con poliéteres, ésteres de ácido graso, triglicéridos, alcoholes grasos.

Los antioxidantes adecuados son sulfitos o metabisulfitos tales como metabisulfito de potasio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, tocoferol.

35 Los estabilizadores de luz adecuados son, por ejemplo, ácido novantisólico.

Los aditivos adecuados son, por ejemplo, derivados de celulosa, derivados de almidón, poliácrilatos, polímeros naturales tales como alginatos, gelatina.

40 Las emulsiones se pueden administraren forma oral, dérmica o como inyecciones.

Las emulsiones son ya sea del tipo de agua en aceite o del tipo de aceite en agua.

Se preparan disolviendo el compuesto activo ya sea en la fase hidrófoba o en la fase hidrofílica y homogenizando esto con el solvente de la otra fase con la ayuda de emulsificantes adecuados y, si se requiere, otros auxiliares tales como colorantes, sustancias promotoras de absorción, preservantes, antioxidantes, estabilizadores de luz, sustancias mejoradoras de la viscosidad.

Las fases hidrófobas son (oleosas) son:

50 Parafinas líquidas, aceites de silicona, aceites vegetales naturales tales como aceite de ajonjolí, aceite de almendras, aceite de ricino, triglicéridos sintéticos tales como biglicérido caprílico/cáprico, mezcla de triglicéridos con ácidos grasos vegetales de longitud de cadena C_8 - C_{12} u otros ácidos grasos naturales especialmente seleccionados, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados posiblemente conteniendo también grupos hidroxilo, mono y diglicéridos de los ácidos grasos C_8 - C_{10} ,

ésteres de ácidos grasos tales como estearato de etilo, di-n-butiril adipato, hexil laurato, dipropilén glicol pelargonato, ésteres de un ácido graso ramificado de longitud media de cadena con alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{16} - C_{18} , isopropil miristato, isopropil palmitato, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes grasos saturados de longitud de cadena C_{12} - C_{18} , isopropil estearato, oleil oleato, decil oleato, etil oleato, etil lactato, ésteres de ácido graso ceroso tales como grasa sintética de la glándula coccígea de pato, dibutil ftalato, diisopropil adipato, y mezclas de ésteres relacionadas con éste último,

65 alcoholes grasos tales como isotridecil alcohol, 2-octildodecanol, cetilestearil alcohol, oleil alcohol, y

ácidos grasos tales como ácido oleico y

mezclas de los mismos.

ES 2 346 102 T3

Las fases hidrofílicas adecuadas son: agua, alcoholes tales como propilén glicol, glicerol, sorbitol y mezclas de los mismos.

Los emulsificantes adecuados son:

tensoactivos no iónicos, por ejemplo aceite de ricino polietoxilado, monooleato de sorbitán polietoxilado, sorbitán monoestearato, glicerol monoestearato, polioxietil estearato, alquilfenol poliglicol éter;

tensoactivos anfólicos tales como N-lauril-p-iminodipropionato disódico o lecitina;

tensoactivos aniónicos, tales como lauril sulfato de sodio, éter sulfatos de alcohol graso, sal monoetanolamina del éster del ácido mono/dialquil poliglicol éter ortofosfórico;

tensoactivos catiónicos activos, tales como cloruro de cetiltrimetilamonio.

Otros auxiliares adecuados son: sustancias que mejoran la viscosidad y estabilizan la emulsión, tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa y otros derivados de celulosa y almidón, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábica, polivinilpirrolidona, polivinil alcohol, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maléico, polietilén glicoles, ceras, ácido silícico coloidal o mezclas de las sustancias mencionadas.

Se pueden administrar suspensiones en forma oral o tópica/dérmica. Se preparan suspendiendo el compuesto activo en un agente de suspensión, si se requiere con la adición de otros auxiliares tales como agentes humectantes, colorantes, sustancias que promueven la bioabsorción, preservantes, antioxidantes, estabilizantes de luz.

Los agentes para suspensión de líquidos son todos solventes homogéneos y mezclas de solventes.

Los agentes humectantes adecuados (dispersantes) son los emulsificantes dados anteriormente.

Otros auxiliares que pueden ser mencionados son aquellos dados anteriormente.

Las preparaciones semisólidas se pueden administrar en forma oral o tópica/dérmica. Se diferencian de las suspensiones y emulsiones descritas anteriormente únicamente por su mayor viscosidad.

Para la producción de preparaciones sólidas, se mezcla el compuesto activo con excipientes adecuados, si se requiere con adición de auxiliares, y se ponen en la forma deseada.

Los excipientes adecuados son todas sustancias inertes sólidas fisiológicamente tolerables. Se utilizan sustancias orgánicas e inorgánicas. Las sustancias inorgánicas son, por ejemplo, cloruro de sodio, carbonatos tales como carbonato de calcio, carbonatos ácidos, óxidos de aluminio, óxido de titanio, ácidos silícicos, tierras arcillosas, sílice coloidal o precipitada, o fosfatos. Sustancias orgánicas son, por ejemplo, azúcar, celulosa, productos alimenticios y alimentos tales como leche en polvo, harina animal, harinas de granos y fragmentos, almidones.

Los auxiliares adecuados son los preservantes, antioxidantes, y/o colorantes que han sido mencionados más arriba.

Otros auxiliares adecuados son lubricantes y deslizantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, bentonitas, sustancias que promueven la desintegración tales como almidón o polivinilpirrolidona entrelazada, aglomerantes tales como almidón, gelatina o polivinilpirrolidona lineal, y aglomerantes secos tales como celulosa microcristalina.

En general, "cantidad efectiva como parasiticida" significa la cantidad de ingrediente activo necesaria para lograr un efecto observable sobre el crecimiento, incluidos los efectos de necrosis, muerte, retardo, prevención, y remoción, destrucción, o bien la disminución de la ocurrencia y actividad del organismo objetivo. La cantidad efectiva como parasiticida puede variar para los diferentes compuestos/composiciones utilizados en la invención. Una cantidad efectiva como parasiticida de las composiciones variará también de acuerdo con las condiciones imperantes tales como el efecto parasiticida deseado y la duración, la especie objetivo, la forma de aplicación, y similares.

Las composiciones que pueden ser utilizadas en la invención pueden incluir generalmente aproximadamente desde 0.001 hasta 95% del compuesto de fórmula (I) o del N-óxido o sal de los mismos.

Generalmente, es favorable aplicar los compuestos de fórmula (I) en cantidades totales de 0.5 mg/kg a 100 mg/kg por día, preferiblemente de 1 mg/kg a 50 mg/kg por día.

Las preparaciones listas para ser utilizadas contienen los compuestos que actúan contra parásitos, preferiblemente ectoparásitos, en concentraciones de 10 ppm a 80 por ciento en peso, preferiblemente de 0.1 a 65 por ciento en peso, más preferiblemente de 1 a 50 por ciento en peso, lo más preferible de 5 a 40 por ciento en peso.

ES 2 346 102 T3

Las preparaciones que se diluyen antes de utilizarlas contienen los compuestos que actúan contra ectoparásitos en concentraciones de 0.5 a 90 por ciento en peso, preferiblemente de 1 a 50 por ciento en peso.

Además, las preparaciones incluyen los compuestos de fórmula (I) contra endoparásitos en concentraciones de 10 ppm a 2 por ciento en peso, preferiblemente de 0.05 a 0.9 por ciento en peso, muy particularmente preferiblemente de 0.005 a 0.25 por ciento en peso.

En una modalidad preferida de la presente invención, las composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I) se aplican en forma dérmica/tópica.

En una modalidad preferida adicional, se lleva a cabo la aplicación tópica en la forma de artículos preformados que contienen el compuesto tales como collares, medallones, etiquetas para las orejas, bandas para ser fijadas en diferentes partes del cuerpo, y tiras adhesivas y láminas.

Generalmente, es conveniente aplicar formulaciones sólidas que liberen los compuestos de fórmula (I) en cantidades totales de 10 mg/kg a 300 mg/kg, preferiblemente de 20 mg/kg a 200 mg/kg, lo más preferible de 25 mg/kg a 160 mg/kg de peso corporal del animal tratado en el transcurso de tres semanas.

Para la preparación de los artículos preformados, se utilizan plásticos termoplásticos y plásticos flexibles así como elastómeros y elastómeros termoplásticos. Los plásticos y elastómeros adecuados son resinas de polivinilo, poliuretano, poliacrilato, resinas epóxicas, celulosa, derivados de celulosa, poliamidas y poliéster que sean suficientemente compatibles con los compuestos de fórmula (I). Una lista detallada de plásticos y elastómeros así como procedimientos de preparación para los artículos preformados se da por ejemplo en WO 03/086075.

Las composiciones que se utilizan de acuerdo con esta invención pueden contener también otros ingredientes activos, por ejemplo otros pesticidas, insecticidas, herbicidas, fungicidas, otros pesticidas, o bactericidas, fertilizantes tales como nitrato de amonio, urea, potasa, y superfosfato, fitotóxicos y reguladores del crecimiento de la planta, protectores y nematicidas. Se pueden utilizar estos ingredientes adicionales en forma secuencial o en combinación con las composiciones anteriormente descritas, si se requiere, se añaden también únicamente inmediatamente antes de usarlas (mezcla de tanque). Por ejemplo, se puede(n) rociar la(s) planta(s) con una composición de esta invención ya sea antes o después de ser tratadas con otros ingredientes activos.

Se pueden mezclar estos agentes con los agentes usados de acuerdo con la invención en una proporción en peso de 1:10 a 10:1. La mezcla de los compuestos (I), o de las composiciones que las contienen usadas como pesticidas con otros pesticidas frecuentemente resulta en un espectro de acción más amplio como plaguicidas.

Se puede utilizar la siguiente lista de pesticidas junto con los compuestos de fórmula (I), que pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero sin imponer ninguna limitación:

Organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, etil azinfos, metil azinfos, cadusafos, cloretoxifos, clorfenvinfos, clor-mefos, clorpirifos, metil clorpirifos, clorfenvinfos, coumafos, cianofos, demeton-S-metilo, diazinon, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, disulfotón, EPN, etión, etoprofos, famfur, fenamifos, fenitrotión, fentión, fostiazato, heptenofos, isoxatión, malatión, mecarbam, metamidofos, metidatión, metil-paratión, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, metil oxidemetón, paraoxón, paratión, metil paratión, fentoato, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos, metil pirimifos, profenofos, propetamfos, protiofos, piraclofos, piridafentión, quinalfos, sulfotep, sulprofos, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometón, triazofos, triclorfón, vamidotión;

Carbamatos: alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofuran, carbosulfán, etiofoncarb, fenobucarb, fenoxicarb, formetanat, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomilo, metolcarb, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, triazemato, trimetacarb, XMC, xililcarb;

Piretroides: acrinatrina, aletrina, d-cis-trans aletrina, d-trans aletrina, bifentrina, bioaletrina, bioaletrina S-ciclopentenilo, biorresmetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, gama-cihalotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, empentrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, tau-fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, permetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piretrina I y II, resmetrina, RU15525, silafluofen, tau-fluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, dimeflutrina, ZXI 8901;

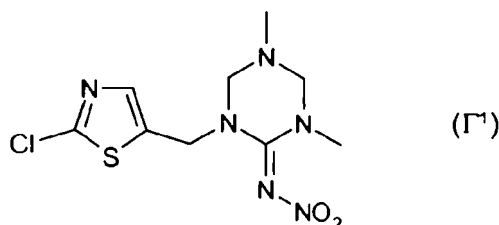
Reguladores de crecimiento: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas; bistriflurón, clorfluazurón, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón, triflumurón; buprofezina, diofenolan, hexitiazox, etoxazol, clofentezina; b) antagonistas de ecdisona: clormafeno-zida, halofeno-zida, metoxifeno-zida, tebufeno-zida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifén, hidropreno, kinopreno, metopreno, fenoxicarb;

ES 2 346 102 T3

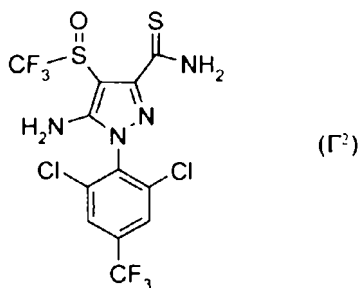
d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espiroclorfen, espiromesifeno, espirotetramat;

Compuestos agonistas/antagonistas del receptor nicotínico: acetamiprid, clotianidina, dinotefuran, imidacloprida, nitenpiram, tiacloprida, tiametoxam, nicotina, bensultap, clorhidrato de cartap, tiociclam, tiosultap sódico;

el compuesto tiazol de fórmula (Γ^1)



Compuestos antagonistas de GABA: acetoprol, clordano, endosulfan, etiprol, gama-HCH (lindano), fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, vaniliprol, el compuesto fenilpirazol de fórmula Γ^2



Insecticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, benzoato de emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad.

Compuestos METI I: fenazaquin, fenpiroximato, flufenimer, piridaben, pirimidifen, rotenona, tebufenpirad, tolfeupirad;

Compuestos METI II y III: acequinocil, fluacriprim, hidrametilnon;

Compuestos desacopladores: clorfenapir, DNOC;

Compuestos inhibidores de fosforilación oxidativa: azociclotina, cihexatina, diafentiurona, óxido de fenbutatina, propargita, tetradifon;

Compuestos que interrumpen la muda: ciromazina;

Compuestos mezclados inhibidores de la Función Oxidasa: piperonil butóxido;

Compuestos bloqueadores del canal de sodio: indoxacarb, metaflumizona;

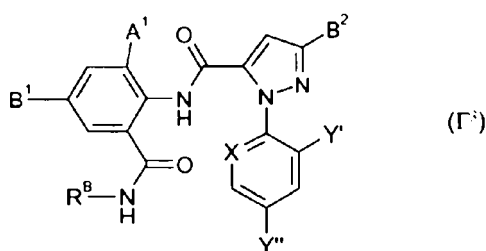
Compuestos inorgánicos: fosforo de aluminio, bórax, criolita, cianuro, sulfuril fluoruro, fosfina;

Interruptores microbianos de las membranas del intestino medio de los insectos: *bacillus thuringiensis subespecie israelensis*, *bacillus sphaericus*, *bacillus thuringiensis subespecie aizawai*, *bacillus thuringiensis subespecie kurstaki*, *bacillus thuringiensis subespecie tenebrionis*;

ES 2 346 102 T3

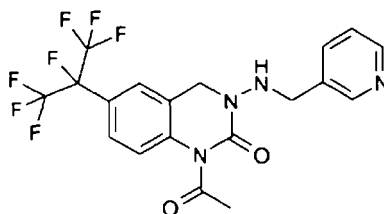
Varios: amitraz, benclofiaz, benzoximat, bifenazato, bromopropilato, cartap, quinometionato, cloropicrina, flonicamida, bromuro de metilo, piridililo, pimetrozina, rinaxipursulfuro, tártaro emético, tiociclam, tribufosflubendiamida, cienopirafeno, flupirazofos, ciflumetofeno, amidoflomet, NNI-0101;

N-R'-2,2-dihalo-1-R''-ciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)hidrazona o N-R'-2,2-di(R''')-propionamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-hidrazona, en donde R' es metilo o etilo, halo es cloro o bromo, R'' es hidrógeno o metilo y R''' es metilo o etilo, compuestos antranilamida de fórmula I³



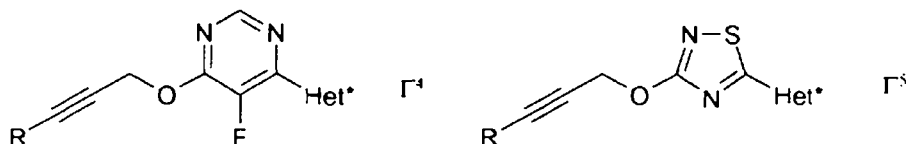
en donde A¹ es CH₃, Cl, Br, I, X es C-H, C-Cl, C-F o N, Y' es F, Cl, o Br, Y'' es F, Cl, CF₃, B¹ es hidrógeno, Cl, Br, I, CN, B² es Cl, Br, CF₃, OCH₂CF₃, OCF₂H, y R^B es hidrógeno, CH₃ o CH(CH₃)₂, y compuestos malononitrilo como se describe en JP 2002 284608, WO 02/89579, WO 02/90320, WO 02/90321, WO 04/06677, WO 04/20399, o J P 2004 99597.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden combinar también con un compuesto de quinalonina fluorado como:



1-acetil-3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6-(1,2,2,2-tetrafluoro-1-trifluorometil-etil)-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención también se combinan con compuestos pirimidinil alquiniéter I⁴ o con compuestos tiadiazolil alquiniéter I⁵:



en donde R es metilo o etilo y Het* es 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, hexahidroazepin-1-ilo, 2,6-dimetilhexahidroazepin-1-ilo ó 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo. Estos compuestos son descritos por ejemplo en JP 2006131529.

Los compañeros de mezcla mencionados anteriormente se encuentran comercialmente disponibles y se pueden encontrarse en The Pesticide Manual, 13th Edition, British Crop Protection Council (2003) entre otras publicaciones.

ES 2 346 102 T3

Tiamidas de fórmula Γ^2 y su preparación han sido descritas en WO 98/28279.

Lepimección se conoce desde Agro Project, PJB Publications Ltd, Noviembre 2004. Benclotiaz y su preparación han sido descritos en EP-A1 454621. Metidación y Paraoxón y su preparación han sido descritos en Farm Chemicals Handbook, Volumen 88, Meister Publishing Company, 2001. Acetoprol y su preparación han sido descritos en WO 98/28277. Metaflumizona y su preparación han sido descritos en EP-A1 462 456. Flupirazofos ha sido descrito en Pesticide Science 54, 1988, p. 237-243 y en US 4822779. Pirafluprol y su preparación han sido descritos en JP 2002193709 y en WO 01/00614. Piriprol y su preparación han sido descritos en WO 98/45274 y en US 6335357. Amidoflomet y su preparación han sido descritos en US 6221890 y en JP 21010907. Flufenerim y su preparación han sido descritos en WO 03/007717 y en WO 03/007718. Ciflumetofén y su preparación han sido descritos en WO 04/080180.

Los compuestos antranilamida de fórmula Γ^3 y su preparación han sido descritos en WO 01/70671; WO 02/48137; WO 03/24222, WO 03/15518, WO 04/67528; WO 04/33468; y WO 05/118552.

Los compañeros de mezcla fungicida son aquellos seleccionados del grupo que consiste de:

acilalaninas tales como benalaxil, metalaxil, ofurace, oxadixil,

derivados de amina tales como aldimorf, dodina, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, iminoctadina, espiroxamina, tridemorf,

anilino pirimidinas tales como pirimetanil, mepanipirim o cirodinilo,

antibióticos tales como cicloheximida, griseofulvina, kasugamicina, natamicina, polioxina o estreptomicina,

azoles tales como bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquiconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalilo, metoconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, procloraz, protioconazol, tebuconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flutriafol,

dicarboximidas tales como iprodiona, miclozolina, procimidona, vinclozolina,

ditiocarbamatos tales como ferbam, nabam, maneb, mancozeb, metam, metiram, propineb, polycarbamato, tiram, ziram, zineb,

compuestos heterocíclicos tales como anilazina, benomilo, boscalid, carbendazim, carboxin, oxicarboxin, ciazofamid, dazomet, ditianon, famoxadon, fenamidon, fenarimol, fuberidazol, flutolanil, furametpir, isoprotilano, mepronil, nuarimol, probenazol, proquinazid, pirifenox, piroquilon, quinoxifen, siltiofam, tiabendazol, tipluzamida, metil tiofanato, tiadinil, triciclazol, triforina,

fungicidas de cobre tales como mezcla Bordeaux, acetatode cobre, oxiclórurde cobre, sulfato básico de cobre,

derivados de nitrofenilo tales como binapacril, dinocap, dinobutón, nitroftalisopropil,

fenilpirroles tales como fenpiclonil o fludioxonil,

azufre,

otros fungicidas tales como acibenzolar-S-metilo, bentiavalicarb, carpropamida, clorotalonilo, ciflufenamida, cimoxanilo, diclomezin, diclocimet, dietofencarb, edifenfos, etaboxam, fenhexamid, acetato de fentina, fenoxanilo, ferimzona, fluazinam, fosetilo, fosetil-aluminio, iprovalicarb, hexaclorobenceno, metrafenona, penciclorona, propamocarb, ftaluro, metil toloclofos, quintozeno, zoxamida,

estrobilurinas tales como azoxiestrobina, dimoxiestrobina, fluoxaestrobina, metil kresoxima, metominoestrobina, orisaestrobina, picoxiestrobina o trifloxiestrobina,

derivados de ácido sulfénico tales como captafol, captan, diclofluanida, folpet, tolilfluanida,

cinemamidas y análogos tales como dimetomorf, flumetover o flumorf.

Las plagas de animales, es decir artrópodos y nemátodos, la planta, el suelo o el agua en la cual crece la planta pueden ser puestos en contacto con los presentes compuesto(s) (I), los N-óxidos o las sales de los mismos o composicione(s) que los contienen por medio de cualquier medio de aplicación conocido en el arte. Como tal, "poner en contacto" incluye tanto contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente sobre la plaga de animales o plantas-típicamente al follaje, tallo o raíces de la planta) como contacto indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones en el sitio de la plaga animal o plant).

ES 2 346 102 T3

Además, las plagas animales pueden ser controladas poniendo en contacto la plaga objetivo, su suministro alimenticio, hábitat, sitio de reproducción o su lugar con una cantidad efectiva de plaguicida de compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos. Como tal, se puede llevar a cabo la aplicación antes o después de la infección del sitio, cultivos en crecimiento, o cultivos cosechados por parte de la plaga.

“Ubicación” significa un hábitat, sitio de reproducción, planta, semilla, suelo, área, material o medio ambiente en el cual crece o puede crecer una plaga o parásito.

En general, “cantidad efectiva como plaguicida” significa la cantidad de ingrediente activo necesaria para lograr un efecto observable sobre el crecimiento, incluidos los efectos de necrosis, muerte, retardo, prevención, y remoción, destrucción, o bien la disminución de la ocurrencia y actividad del organismo efectivo. La cantidad efectiva como plaguicida puede variar para los diferentes compuestos/composiciones utilizados en la invención. Una cantidad efectiva como plaguicida de las composiciones variará también de acuerdo con las condiciones prevaletentes tales como la duración y efecto deseados del plaguicida, clima, especie objetivo, ubicación, modo de aplicación, y similares.

Los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos y las composiciones que los contienen pueden ser utilizados para proteger materiales de madera tales como árboles, cercas de madera, traviesas, etc. y construcciones tales como casas, anexos, fabricas, pero también materiales de construcción, muebles, cueros, fibras, artículos de vinilo, cables eléctricos y cables etc., de las hormigas y/o termitas, y para controlar hormigas y termitas para que hagan daño a los cultivos o a los seres humanos (por ejemplo cuando las plagas invaden casas e instalaciones públicas). Los compuestos de fórmula (I) se aplican no solamente a la superficie de suelo alrededor o en el suelo debajo del piso con el propósito de proteger materiales de madera pero también se pueden aplicar a artículos de madera tales como superficies de concreto debajo del piso, pilares de alcoba, vigas, tableros contrachapados, muebles, etc., artículos de madera tales como maderas aglomeradas, tableros de media, etc. y artículos de vinilo tales como cables eléctricos recubiertos, láminas de vinilo, materiales aisladores de calor tales como espumas de estireno, etc. En caso de aplicación contra hormigas que hacen daño a los cultivos o a los seres humanos, se aplica el controlador de hormigas de la presente invención a los cultivos o al suelo que los rodea, o se aplica directamente al nido de las hormigas o similares.

Se pueden aplicar los compuestos de la invención en forma preventiva a lugares en los cuales se espera la aparición de plagas.

Se pueden utilizar también los compuestos de fórmula (I), los N-óxidos o sales de los mismos para proteger plantas en crecimiento del ataque o infestación por plagas poniendo en contacto la planta con una cantidad efectiva como pesticida de compuestos de fórmula (I). Como tal, “poner en contacto” incluye tanto contacto directo (aplicación de los compuestos/composiciones directamente sobre la plaga y/o planta-típicamente al follaje, tallo o raíces de la planta) como contacto indirecto (aplicación de los compuestos/composiciones en el sitio de la plaga y/o planta).

En el caso de tratamiento del suelo o de aplicación a las plagas morada o nido, la cantidad de ingrediente activo está en el rango de 0.0001 a 500 g por 100 m², preferiblemente de 0.001 a 20 g por 100 m².

Las tasas habituales de aplicación en la protección de materiales son, por ejemplo, de 0.01 g a 1000 g de compuesto activo por m² de material tratado, deseablemente de 0.1 g a 50 g por m².

Las composiciones insecticidas para uso en la impregnación de materiales contienen típicamente de 0.001 a 95% en peso, preferiblemente de 0.1 a 45% en peso, y más preferiblemente de 1 a 25% en peso de al menos un repelente y/o insecticida.

Para uso en composiciones de cebos, el contenido típico de ingrediente activo es de 0.001% en peso hasta 15% en peso, deseablemente desde 0.001% en peso hasta 5% en peso del compuesto activo.

Para uso en composiciones en aerosol, el contenido de ingrediente activo es de 0.001 a 80% en peso, preferiblemente de 0.01 a 50% en peso y lo más preferible de 0.01 a 15% en peso.

Para uso en el tratamiento de plantas de cultivo, la tasa de aplicación de los ingredientes activos de esta invención puede estar en el rango de 0.1 g a 4000 g por hectárea, deseablemente de 25 g a 600 g por hectárea, más deseablemente de 50 g a 500 g por hectárea.

En el tratamiento de semilla, las tasas de aplicación de la mezcla son generalmente de 0.1 g a 10 kg por 100 kg de semilla, preferiblemente de 1 g a 5 kg por 100 kg de semilla, en particular de 1 g a 200 g por 100 kg de semilla.

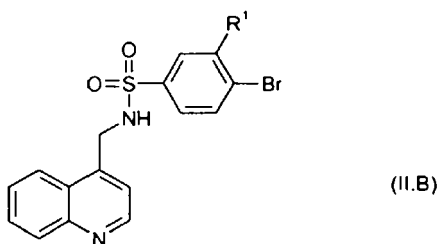
Se ilustra a continuación la presente invención más detalladamente por medio de los siguientes ejemplos.

I. Procedimientos experimentales

Con la debida modificación de los compuestos de partida, se utilizaron los protocolos mostrados en el ejemplo de síntesis más abajo para obtener compuestos (I) adicionales. Los compuestos resultantes, junto con los datos físicos, se enlistan más abajo en la tabla C.

Se caracterizaron los productos por medio de Cromatografía Líquida de Alto Desempeño acoplada a espectroscopía de masas (HPLC/MS), por RMN ^1H (400 MHz) en CDCl_3 o d_6 -DMSO o por medio de sus puntos de fusión. Columna de HPLC: columna RP-18 (Chromolith Speed ROD de Merck KGaA, Alemania). Elución: acetonitrilo + ácido trifluoroacético al 0.1% (TFA)/agua en una relación de 5:95 a 95:5 en 5 minutos a 40°C . MS: ionización por electroaspersión de cuadrupolo, 80 V (modo positivo).

I.1.1 Preparación de bromosulfonamidas (II.B)



I.1.1.a) Preparación de 4-bromo-3-fluoro-N-[(quinolin-4-il)metil]bencenosulfonamida ($R^1 = \text{F}$)

A una solución de quinolinmetilamina (61 g, 0.023 mol) en trietilamina (3.81 ml, 0.027 mol) se le añadió una solución de cloruro del ácido 3-fluoro-4-bromo-sulfónico (6.24 g, 0.023 mol). Se permitió la agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml); se filtró el precipitado, se lavó posteriormente con agua y metil tertbutil éter y se lo secó para producir el compuesto del título (4.92 g) como un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 8.8$ (m, 1 h), 8.6 (m, 1 h), 8.1-7.8 (m, 3 H), 7.8-7.4 (m, 5 h), 4.6 ppm (s, 2 H).

I.1.1.b) Preparación de 4-bromo-3-trifluorometil-N-[(quinolin-4-il)metil]-benceno-sulfonamida ($R^1 = \text{CF}_3$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 8.8$ (m, 2 H), 8.1 (m, 8 H), 4.6 ppm (s, 2 H).

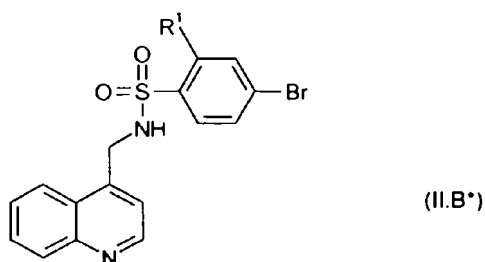
I.1.1.c) Preparación de 4-bromo-3-metil-N-[(quinolin-4-il)metil]bencenosulfonamida ($R^1 = \text{CH}_3$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 8.8$ (m, 1 H), 8.5 (t, 1 H), 8.2-8.0 (m, 2 H), 7.8-7.5 (m, 6 H), 4.6 (d, 2 H), 2.4 ppm (s, 3 H).

I.1.1.d) Preparación de 4-bromo-3-cloro-N-[(quinolin-4-il)metil]bencenosulfonamida ($R^1 = \text{Cl}$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 8.8$ (m, 1 H), 8.6 (t, 1 H), 8.1-7.6 (m, 8 H), 4.6 ppm (d, 2 H).

I.1.2 Preparación de bromosulfonamidas (II.B*)



ES 2 346 102 T3

I.1.2.a) Preparación de 4-bromo-2-fluoro-N[(quinolin-4-il)metil]-bencenosulfonamida ($R^1 = F$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_8 -THF) δ = 8.6 (m, 1 H), 8.1 (m, 1 H), 8.0 (m, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.2 (m, 2 H), 4.5 (d, 2 H).

I.1.2.b) Preparación de 4-bromo-2-metil-N[(quinolin-4-il)metil]-bencenosulfonamida ($R^1 = \text{CH}_3$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8.8 (m, 1 H), 8.6 (m, 1 H), 8.1-8.0 (m, 2 H), 7.8-7.4 (m, 6 H), 7.2 (m, 2 H), 4.5 (d, 2 H), 2.5 (s, 3H).

I.1.2.c) Preparación de 4-bromo-2-trifluorometoxi-N[(quinolin-4-il)metil]-bencenosulfonamida ($R^1 = \text{OCF}_3$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8.8 (m, 1 H), 8.1-8.0 (m, 2 H), 7.8-7.4 (m, 7 H), 7.2 (m, 2 H), 4.5 (d, 2 H).

I.1.2.d) Preparación de 4-bromo-2-cloro-N[(quinolin-4-il)metil]bencenosulfonamida ($R^1 = \text{Cl}$)

Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8.8 (br, 2 H), 8.1-7.9 (m, 2 H), 7.8-7.4 (m, 6 H), 7.2 (m, 2 H), 4.6 (d, 2 H).

1.1.2.e) Preparación de 4-bromo-2-trifluorometil-N[(quinolin-4-il)metil]-bencenosulfonamida ($R^1 = \text{CF}_3$)

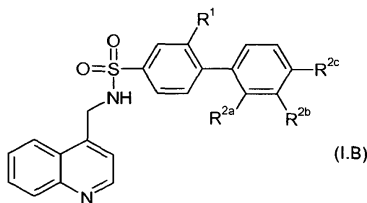
Este compuesto ha sido preparado utilizando un método en analogía con el método descrito bajo 1.1.1.a). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8.8 (m, 2 H), 8.2-7.6 (m, 5 H), 7.7 (m, 1 H), 7.6 (m, 1 H), 7.4 (m, 1 H), 4.5 (d, 2 H).

1.2 Procedimiento general para la preparación de compuestos (I)

Una mezcla de una sulfonamida adecuada de fórmula general (II) (0.48 mmol) como se describió anteriormente, Cs_2CO_3 (200 mg), poliestireno-trifenilfosfina-Pd (400 mg, Argonaut) y ácido borónico (0.6 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0.5 ml) reaccionó a 75°C. Después de 20 h se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se la trató con Poliestireno dietanolamina (100 mg, Novabiochem) durante 6 h. Se filtraron los reactivos inmovilizados y se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). Se recogió el filtrado y se removieron los volátiles al vacío. Se sometió el residuo a cromatografía en columna (SiO_2 , ciclohexano/acetato de etilo).

Los datos analíticos de compuestos representativos aparece en la tabla C y en la tabla D.

De acuerdo con el procedimiento descrito más arriba se han prepararon los compuestos de fórmula (I.B) enlistados en la tabla C.



ES 2 346 102 T3

TABLA C

Compuesto	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	MS (m/e [M ⁺])	HPLC ^{a)} o RMN ¹ H ^{b)}
B1	CH ₃	Cl	H	Cl	456.9	3.20
B2	CH ₃	H	CH ₃	H	402.5	2.91
B3	CH ₃	H	H	CF ₃	457.4	3.13
B4	CH ₃	H	F	H	406.5	2.77
B5	CH ₃	Cl	H	H	422.9	2.86
B6	CH ₃	F	H	H	406.5	2.68
B7	CH ₃	H	H	OCF ₃	473.4	3.21
B8	Cl	H	F	H	426.9	2.81
B9	F	Cl	H	Cl	461.3	3.08
B10	F	H	CH ₃	H	406.5	2.88
B11	F	H	H	CF ₃	460.4	3.07
B12	F	H	F	H	410.4	2.76
B13	F	F	H	H	410.4	2.70
B14	F	H	H	OCF ₃	476.4	3.15
B15	CF ₃	H	CH ₃	H	456.5	3.06
B16	CF ₃	H	H	CF ₃	510.5	3.23
B17	CF ₃	H	F	H	460.5	2.96
B18	CF ₃	H	H	OCF ₃	526.5	3.32
B19	CF ₃	H	H	CN	467.5	2.76
B20	CF ₃	H	H	O-CF=CF ₂	538.5	3.36
B21	Cl	CF ₃	H	CF ₃	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.2 m, 8.1 m, 8.0 m, 7.9 m, 7.8-7.7 m, 7.6 m, 7.4m, 7.2m, 4.8d
B22	Cl	Cl	H	Cl	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.1 m, 8.1 m, 7.9 m, 7.8 m, 7.6 m, 7.5 m, 7.4 m, 7.2 m, 7.1 m, 5.2t, 4.8d
B23	Cl	Cl	H	CF ₃	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.1 m, 8.1 m, 7.9 m, 7.8 m, 7.6 m, 7.5 m, 7.4 m, 7.2 m, 7.1 m, 5.2t, 4.8d
B24	Cl	H	H	CF ₃	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.2 m, 8.0 m, 7.8-7.6 m, 7.5 m, 7.4 m, 7.3 m, 7.2 m, 5.2t, 4.8d
B25	Cl	H	H	OCH ₃	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.2 m, 7.9 m, 7.9-7.6 m; 7.3 m, 7.1 m, 7.0m, 5.2t, 4.8 d

ES 2 346 102 T3

TABLA C (continuación)

Compuesto	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	MS (m/e [M+])	HPLC ^{a)} o RMN ¹ H ^{b)}
B26	Cl	F	H	H	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.2 m, 7.9 m, 7.7 m, 7.6 m, 7.5 - 7.1 m, 5.2t, 4.8 d
B27	Cl	CH ₃	H	OCH ₃	n.d. ^{c)}	8.8 m, 8.2 m, 8.0 m, 7.7 m; 7.6 m, 7.3 m, 7.2 m, 7.0 m, 6.8 m, 5.2t, 4.8 d
B28	CH ₃	H	Cl	H	422.9	2.94
B29	CH ₃	F	H	Br	485.4	3.04
B30	CH ₃	H	H	CN	414.0	2.6
B31	CH ₃	F	H	Cl	440.9	2.97
B32	CH ₃	Cl	H	CF ₃	490.9	3.19
B33	CH ₃	H	CF ₃	Cl	490.9	3.23
B34	CH ₃	F	H	OCH ₃	436.5	2.34
B35	Cl	H	Cl	H	443.4	3.00
B36	Cl	H	H	CN	433.9	2.63
B37	Cl	F	H	Cl	461.3	3.03
B38	Cl	H	CF ₃	Cl	511.3	3.31
B39	Cl	F	H	OCH ₃	456.9	2.52
B40	F	H	Cl	H	426.9	2.94
B41	F	H	H	CN	417.5	2.55
B42	F	F	H	Cl	444.9	2.97
B43	F	Cl	H	CF ₃	494.9	3.19
B44	F	H	CF ₃	Cl	494.9	3.23
B45	F	F	H	OCH ₃	440.5	2.41
B46	CH ₃	H	H	O-CF=CF ₂	484.5	3.22
B47	Cl	H	H	O-CF=CF ₂	504.9	3.26
B48	F	H	H	O-CF=CF ₂	488.5	3.20
B49	Cl	F	H	Br	505.8	3.11
B50	CF ₃	H	Cl	H	476.9	3.13
B51	CF ₃	F	H	H	460.4	2.88
B52	CF ₃	F	H	Cl	494.9	3.15
B53	CF ₃	H	CF ₃	Cl	544.9	3.40
a) tiempo de retención para el método descrito anteriormente						
b) δ [ppm], (CDCl ₃ , 400 MHz)						
c) no determinado						

De acuerdo con el procedimiento descrito más arriba, se han preparado los compuestos de fórmula (I.B*) enlistados en la tabla D.

ES 2 346 102 T3

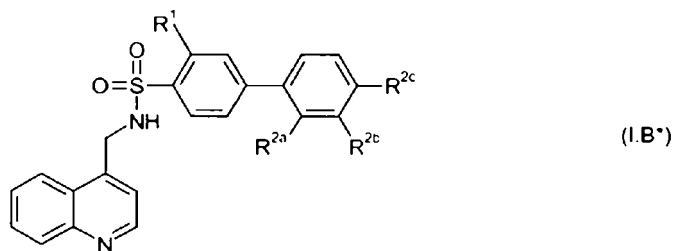


TABLA D

Compuesto	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	MS (m/e [M ⁺])	HPLC ^{a)} o RMN ¹ H ^{b)}
B54	OCF ₃	H	H	Cl	492.9	3.16
B55	CF ₃	H	H	Cl	476.9	3.1
B56	CH ₃	H	H	Cl	422.9	2.93
B57	F	H	H	Cl	426.9	2.86
B58	OCF ₃	H	H	CF ₃	526.9	3.25
B59	CF ₃	H	H	CF ₃	510.5	3.21
B60	CH ₃	H	H	CF ₃	456.6	3.06
B61	Cl	H	H	CF ₃	476.9	3.04
B62	F	H	H	CF ₃	460.4	2.96
B63	CF ₃	H	H	CN	467.5	2.70
B64	CH ₃	H	H	CN	413.2	2.52
B65	Cl	H	H	CN	433.9	2.48
B66	OCF ₃	H	H	OCF ₃	542.5	3.31
B67	CF ₃	H	H	OCF ₃	526.5	3.27
B68	CH ₃	H	H	OCF ₃	472.5	3.12
B69	Cl	H	H	OCF ₃	492.9	3.09
B70	F	H	H	OCF ₃	476.4	3.04
B71	OCF ₃	Cl	H	Cl	527.3	n.d. ^{c)}
B72	CF ₃	Cl	H	Cl	511.3	n.d. ^{c)}
B73	CH ₃	Cl	H	Cl	457.4	n.d. ^{c)}
B74	Cl	Cl	H	Cl	477.8	n.d. ^{c)}
B75	F	Cl	H	Cl	461.3	n.d. ^{c)}
B76	OCF ₃	Cl	H	Cl	594.5	n.d. ^{c)}
B77	CF ₃	CF ₃	H	CF ₃	578.5	n.d. ^{c)}
B78	CH ₃	CF ₃	H	CF ₃	524.5	3.33
B79	Cl	CF ₃	H	CF ₃	544.9	n.d. ^{c)}
B80	F	CF ₃	H	CF ₃	528.4	n.d. ^{c)}
B81	OCF ₃	Cl	H	CF ₃	560.9	3.52
B82	CF ₃	Cl	H	CF ₃	544.9	n.d. ^{c)}
B83	CH ₃	Cl	H	CF ₃	490.9	n.d. ^{c)}
B84	Cl	Cl	H	CF ₃	511.3	3.27
B85	F	Cl	H	CF ₃	494.9	3.24
B86	OCF ₃	CF ₃	H	H	526.4	n.d. ^{c)}
B87	CF ₃	CF ₃	H	H	510.5	3,14
B88	CH ₃	CF ₃	H	H	456.5	3,04

ES 2 346 102 T3

TABLA D (continuación)

Compuesto	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	MS (m/e [M+])	HPLC ^{a)} o RMN ¹ H ^{b)}
B89	Cl	CF ₃	H	H	476.9	n.d. ^{c)}
B90	F	CF ₃	H	H	460.4	2.95
B91	OCF ₃	Cl	H	H	492.9	3.16
B92	CF ₃	Cl	H	H	476.9	3.08
B93	CH ₃	Cl	H	H	422.9	n.d. ^{c)}
B94	Cl	Cl	H	H	443.4	n.d. ^{c)}
B95	F	Cl	H	H	426.9	2.88
B96	OCF ₃	CF ₃	H	Cl	560.9	3.44
B97	CF ₃	CF ₃	H	Cl	544.9	3.38
B98	CH ₃	CF ₃	H	Cl	490.9	3.3
B99	Cl	CF ₃	H	Cl	511.3	3.3
B100	F	CF ₃	H	Cl	494.9	3.21
B101	OCF ₃	F	H	F	494.9	3.1
B102	CF ₃	F	H	F	478.4	3.05
B103	CH ₃	F	H	F	424.5	2.85
B104	Cl	F	H	F	444.9	2.83
B105	F	F	H	F	428.4	n.d. ^{c)}
B106	OCF ₃	F	H	H	476.4	3.06
B107	CF ₃	F	H	H	460.4	3.01
B108	CH ₃	F	H	H	406.5	n.d. ^{c)}
B109	Cl	F	H	H	426.9	2.74
B110	F	F	H	H	410.4	2.74
B111	OCF ₃	H	H	CN	483.5	2.78
B112	CH ₃	H	H	CN	413.2	2.56
B113	OCF ₃	Cl	H	Cl	527.3	n.d. ^{c)}
B114	CF ₃	Cl	H	Cl	511.3	3.34
B115	CH ₃	Cl	H	Cl	457.4	3.17
B116	Cl	Cl	H	Cl	477.8	3.18
B117	F	Cl	H	Cl	461.3	3.10
B118	CF ₃	Cl	H	CF ₃	544.9	n.d. ^{c)}
B119	CH ₃	Cl	H	CF ₃	490.93	n.d. ^{c)}
B120	Cl	CF ₃	H	H	476.9	2.96
B121	CH ₃	Cl	H	H	422.9	2.88
B122	Cl	Cl	H	H	443.4	2.88
B123	F	F	H	F	428.4	2.73
B124	CH ₃	F	H	H	406.5	2.75
a) tiempo de retención para el método descrito anteriormente						
b) δ [ppm], (CDCl ₃ , 400 MHz)						
c) no determinado						

ES 2 346 102 T3

En forma análoga se han preparado ejemplos comparativos de fórmula (I.B) enlistados en la tabla E.

TABLA E

Compuesto	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	HPLC - RMN ¹ H
C1	H	H	H	OCF ₃	n.d. ^{c1}
C2	H	H	H	CF ₃	n.d. ^{c1}
c) no determinado					

II. Evaluación de la actividad biológica

II.1 Actividad contra el áfido del algodón (*aphis gossypii*), etapas de vida mezcladas

Se formularon los compuestos activos en una proporción 50:50 de acetona:agua y 100 ppm del tensoactivo Kinetic®.

Se infestaron las plantas de algodón en la etapa de cotiledón antes del tratamiento colocando una hoja muy infestada de la colonia principal de áfidos en la parte superior de cada cotiledón. Se permitió la transferencia de los áfidos durante la noche y se removió la hoja huésped. Se sumergieron luego los cotiledones infectados y se agitó en la solución de prueba durante 3 segundos y se les permitió secarse en una campana extractora de humos. Se mantuvieron las plantas de prueba bajo luz fluorescente en un período de luz de 24 h a 25°C y una humedad relativa de 20-40%. Se determinó la mortalidad de áfidos sobre las plantas tratadas, con relación a la mortalidad sobre plantas de control no tratadas, después de 5 días.

En este ensayo, los compuestos B1, B3, B7, B12, B14, B27, B45, B56, B59, B85, B90, B115, B117 y B123 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% en comparación con controles no tratados.

II.2 Actividad contra el pulgón verde del duraznero (*Myzus persicae*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 50:50 de acetona:agua y 100 ppm del tensoactivo Kinetic™.

Se infestaron plantas de pimiento en la 2da etapa de hoja par (variedad California Wonder) aproximadamente con 40 áfidos criados en laboratorio colocando secciones de hoja infestadas en la parte superior de las plantas de prueba. Se removieron las secciones de hoja después de 24 h. Se sumergieron las hojas de las plantas intactas en soluciones de gradiente del compuesto de prueba y se les permitió secarse. Se mantuvieron las plantas de prueba bajo luz fluorescente (período de luz de 24 horas) aproximadamente a 25°C y una humedad relativa de 20-40%. Se determinó la mortalidad de los áfidos sobre las plantas tratadas, con relación a la mortalidad sobre las plantas de control, después de 5 días.

En este ensayo, los compuestos B1, B3, B9, B14, B27, B31, B56 y B85 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% en comparación con los controles no tratados.

II.3 Actividad contra el cogollero del maíz del sur (*spodoptera eridania*), larvas de 2do-3er estadio

Se formularon los compuestos activos como una solución de 10.000 ppm en una mezcla de 35% de acetona y agua, que se diluye con agua, si fuera necesario.

Se sumergió y agitó el follaje de frijol lima Sieva, ampliado a las primeras hojas verdaderas, en la solución de prueba durante 3 segundos y luego se permitió que se secara en una campana extractora de humos. Se colocó luego la planta tratada en bolsas plásticas de cierre perforado de 25 cm, se añadieron diez larvas de 2do estadio, y se sellaron las bolsas. Después de 4 días, se hicieron observaciones sobre mortalidad, alimentación de la planta, y de cualquier interferencia con el crecimiento de las larvas.

En este ensayo, los compuestos B1, B3, B8, B10, B12, B26, B31, B32, B45, B60, B84, B90, B98 y B103 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.4 Actividad contra el escarabajo de la patata de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*)

Se utilizaron plantas de patata para bioensayos. Se sumergieron hojas cortadas de la planta en diluciones 1:1 de acetona/agua de los compuestos activos. Después de secar las hojas, se las colocó individualmente sobre papel filtro humedecido con agua en el fondo de las cajas de Petri. Se infestó cada caja con 5-7 larvas y se las tapó. Se replicó cada dilución de tratamiento 4 veces. Se mantuvieron las cajas de prueba aproximadamente a 27°C y una humedad del 60%. Se evaluó el número larvas vivas y muertas en cada caja el día 5 después de la aplicación del tratamiento, y se calculó el porcentaje de mortalidad.

ES 2 346 102 T3

En este ensayo, los compuestos B2, B16, B32, B68, B84, B121 y B122 a 2500 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.5 Actividad contra la polilla espalda de diamante (*plutella xylostella*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción 50:50 de acetona:agua y 0.1% (vol/vol) del tensoactivo Alkamuls EL 620. Se sumergió un disco de hoja de 6 cm de hojas de col en la solución de prueba durante 3 segundos y se les permitió secarse al aire en una placa de Petri forrada con papel filtro humedecido. Se inoculó el disco de hoja con 10 larvas de tercer estadio y se lo mantuvo a 25-27°C y una humedad de 50-60% durante 3 días. Se evaluó la mortalidad después de 72 h de tratamiento.

En este ensayo, los compuestos B1, B3, B12, B23, B27 y B115 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.6 Actividad contra ácaros araña de dos manchas (*tetranychus urticae*, cepa resistente a OP)

Se formularon los compuestos en una proporción de 50:50 de acetona:agua y 100 ppm del tensoactivo Kinetic™.

Se infestaron plantas de frijol lima Sieva con hojas primarias expandidas hasta 7-12 cm colocando sobre cada una un pequeño pedazo de una hoja infestada (aproximadamente con 100 ácaros) tomada de la colonia principal. Esto se hace aproximadamente 2 horas antes del tratamiento para permitir que los ácaros se desplacen hasta la planta de prueba para depositar sus huevos. Se remueve el pedazo de hoja utilizado para transferir los ácaros. Se sumergen las plantas recientemente infestadas en la solución del ensayo y se permite que se sequen. Se mantienen las plantas del ensayo bajo luz fluorescente (período de luz de 24 horas) aproximadamente a 25°C y una humedad relativa de 20-40%. Después de 5 días, se remueve una hoja y se hace un recuento de la mortalidad.

En este ensayo, los compuestos B1 y B7 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.7 Actividad contra la chicharrita marrón (*nilaparvata lugens*)

Se formularon los compuestos activos como una solución 20:80 de acetona:agua. Se añadió tensoactivo (Alkamuls EL 620) en una proporción de 0.1% (vol/vol).

Se rociaron plantas de arroz en maceta de 3-4 semanas de edad con 10 ml de la solución de prueba utilizando un atomizador manual de aire (atomizador Devillbis) a 1.7 bar. Se permite que se sequen las plantas tratadas aproximadamente durante 1 hora y se las cubre con cajas cerradas de Mylar. Se inoculan las plantas con 10 adultos de la especie (5 machos y 5 hembras) y se las mantiene a 25-27°C y una humedad de 50-60% durante 3 días. Se evalúa la mortalidad después de 24, 48 y 72 horas después del tratamiento. Usualmente se encuentran los insectos en la superficie del agua. Se replica una vez cada tratamiento.

En este ensayo, los compuestos B16 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.8 Actividad contra el picudo (*Anthonomus grandis*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 1:3 de DMSO:agua. Se colocaron de 10 a 15 huevos en placas de microtitulación llenas con 2% de agar-agar en agua y 300 ppm de formalina. Se rociaron los huevos con 20 ml de la solución de prueba, se sellaron las placas con láminas perforadas y se las mantuvo a 24- 26°C y una humedad de 75-85% con un ciclo día/noche durante 3 a 5 días. Se evaluó la mortalidad con base en el resto de huevos no eclosionados o larvas sobre la superficie de agar y/o la cantidad y profundidad de los canales de excavación provocados por las larvas que eclosionaron. Se replicaron 2 veces los ensayos.

En este ensayo, los compuestos B68, B116 y B117 a 2500 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.9 Actividad contra la mosca de la fruta del Mediterráneo (*Ceratitis capitata*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 1:3 de DMSO:agua. Se colocaron de 50 a 80 huevos en placas de microtitulación llenas con 0.5% de agar-agar y 14% de dieta en agua. Se rociaron los huevos con 5 ml de la solución de prueba, se sellaron las placas con láminas perforadas y se las mantuvo a 27-29°C y una humedad de 75-85% bajo luz fluorescente durante 6 días. Se evaluó la mortalidad con base en la agilidad de las larvas que eclosionaron. Se replicaron 2 veces los ensayos.

En este ensayo, los compuestos B85 y B98 a 2500 ppm mostraron al menos una mortalidad del 75%.

ES 2 346 102 T3

II.10 Actividad contra el gusano de los brotes del tabaco (*Heliothis virescens*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 1:3 de DMSO:agua. Se colocaron de 15 a 25 huevos en placas de microtitulación llenas con dieta. Se rociaron los huevos con 10 µl de la solución de prueba, se sellaron las placas con láminas perforadas y se las mantuvo a 27-29°C y una humedad del 75-85% bajo luz fluorescente durante 6 días. Se evaluó la mortalidad con base en la agilidad y de la alimentación comparativa de las larvas que eclosionaron. Se replicaron 2 veces los ensayos.

En este ensayo, los compuestos a 2500 ppm mostraron al menos una mortalidad del 75%.

II.11 Actividad contra el áfido de la arveja (*Megoura viciae*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 1:3 de DMSO:agua. Se colocaron discos de hoja de frijol en placas de microtitulación llenas con 0.8% de agar-agar y 2.5 ppm de OPUS™. Se rociaron los discos de hoja con 2.5 ml de la solución de prueba y se colocaron de 5 a 8 áfidos adultos en las placas de microtitulación que fueron luego cerradas y mantenidas a 22-24°C y 35-45% bajo luz fluorescente durante 6 días. Se evaluó la mortalidad con base en los áfidos reproducidos en forma vital. Se replicaron 2 veces los ensayos.

En este ensayo, el compuesto a 2500 ppm mostró al menos 75% de mortalidad comparado con una mortalidad del 0% de controles no tratados.

II.12 Actividad contra el gusano de los brotes del tabaco (*Heliothis virescens*)

Se utilizaron plantas de algodón de dos hojas para los bioensayos. Se sumergen las hojas cortadas de la planta en diluciones 1:1 de acetona/agua de los compuestos activos. Después de secar las hojas, se las coloca individualmente sobre papel filtro humedecido con agua en el fondo de las cajas de Petri. Se infesta cada caja con 5-7 larvas y se la cubre con una tapa. Se replica 4 veces cada dilución del tratamiento. Se mantienen las cajas de la prueba aproximadamente a 27°C y una humedad del 60%. Se evalúa el número de larvas vivas y muertas en cada caja a los 5 días después de la aplicación del tratamiento, y se calcula el porcentaje de mortalidad.

II.13 Actividad contra la mosca blanca plateada (*bemisia argentifolii*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 50:50 de acetona:agua y 100 ppm del tensoactivo Kinetik™.

Se cultivaron plantas seleccionadas de algodón hasta el estado de cotiledón (una planta por maceta). Se sumergieron los cotiledones en la solución del ensayo para suministrar un cubrimiento completo del follaje y colocarlo en áreas bien ventiladas hasta sequedad. Se colocó cada maceta con plantas de semillero tratadas en una taza plástica y de se introdujeron de 10 a 12 moscas blancas adultas (aproximadamente 3-5 días de edad). Se recolectaron los insectos utilizando una aspiradora y un tubo no tóxico de Tygon de 0.6 cm, conectado a una punta de pipeta de barrera. La punta, que contiene los insectos recolectados, fue luego insertada suavemente en el suelo que contiene la planta tratada, permitiendo que los insectos se arrastren fuera de la punta para alcanzar el follaje para alimentarse. Se cubrieron las tazas con una tapa reutilizable de tamiz (tamiz de malla poliestérica de 150 micrones PeCap de Tetko Inc). Se mantuvieron las plantas de prueba en la sala de espera aproximadamente a 25°C y una humedad relativa de 20-40% durante 3 días evitando la exposición directa a la luz fluorescente (período de luz de 24 horas) para impedir el atrapamiento del calor dentro de la taza. Se evaluó la mortalidad 3 días después del tratamiento de las plantas.

En este ensayo, los compuestos B56, B84, B85, B115 y B117 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 70% comparado con los controles no tratados.

II.14 Actividad contra el áfido de un tipo de garbanzo (*aphis craccivora*)

Se formularon los compuestos activos en una proporción de 50:50 de acetona:agua. Las plantas de garbanzo en maceta colonizadas con 100-150 áfidos de diferentes etapas fueron rociadas después de haber registrado la población de la plaga. Se registró una reducción en la población después de 24, 72, y 120 horas.

En este ensayo, los compuestos con 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 80% comparado con los controles no tratados.

II.15 Actividad contra mosquitos de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*)

Se aplicó el compuesto de prueba (1% en volumen en acetona) al agua en placas de vidrio que contienen *aedes aegypti* de 4to estadio. Se mantuvieron las placas de prueba aproximadamente a 25°C y se observó diariamente la mortalidad. Se replicó cada prueba en 3 placas de prueba.

En este ensayo, los compuestos a 300 ppm después de 6 días mostraron más de 90% de mortalidad comparado con controles no tratados.

ES 2 346 102 T3

II.16 Actividad contra termitas subterráneas del este (*Reticulitermes flavipes*)

- Se aplican tratamientos tóxicos (1.0% del compuesto de prueba p/p) a papeles filtro de 4.25 cm (diámetro) en solución de acetona. Se calculan los niveles de tratamiento (% del compuesto de prueba) con base en el peso promedio por papel filtro de 106.5 mg. Se ajustan las soluciones de tratamiento para suministrar la cantidad de toxico (mg) requerida por papel en 213 ml de acetona. Se aplica acetona únicamente para los controles no tratados. Se ventilan los papeles tratados para evaporar la acetona, se los humecta con 0.25 ml de agua, y se los coloca en cajas de Petri de 50 x 9 mm con tapas de ajuste hermético.
- Los bioensayos con termitas se realizan en cajas de Petri de 100 x 15 mm con 10 g de arena fina esparcida en una capa delgada sobre el fondo de cada caja. Se apilan 2.5 g adicionales de arena contra el costado de cada placa. Se humedece la arena con 2.8 ml agua aplicada a la arena apilada. Se añade agua a las cajas según se requiera durante el transcurso de los bioensayos para mantener un alto contenido de humedad. Se realizan los bioensayos con un filtro tratado (dentro de la caja) y 30 termitas trabajadoras por caja de prueba. Se replicó cada nivel de tratamiento en 2 cajas de prueba. Se mantienen las cajas de prueba aproximadamente a 25°C y una humedad del 85% durante 12 días y se observó diariamente la mortalidad.

II.17 Actividad contra trips de la orquídea (*dichromothrips corbetti*)

- Se obtienen los *Dichromothrips corbetti* adultos utilizados para el bioensayo a partir de una colonia mantenida continuamente bajo condiciones de laboratorio. Para los propósitos del ensayo, se diluye el compuesto de prueba hasta una concentración de 500 ppm (peso del compuesto:volumen de diluyente) en una mezcla 1:1 de acetona:agua, más 0.01% de tensoactivo Kinetec.
- Se evalúa la potencia de los trips de cada compuesto utilizando una técnica de inmersión floral. Se utilizan cajas de Petri plásticas como campos de prueba. Se sumergen todos los pétalos de las flores intactas individuales de la orquídea en solución de tratamiento aproximadamente durante 3 segundos y se permite que se sequen durante 2 horas. Se colocan las flores tratadas en cajas de Petri individuales junto con 10-15 trips adultos. Se tapan luego las cajas de Petri. Se mantienen todos los campos de prueba bajo luz continua y una temperatura de aproximadamente 28°C durante la duración del ensayo. Después de 4 días, se cuenta el número de trips vivos sobre cada flor, y a lo largo de las paredes internas de cada caja de Petri. Se extrapola el nivel de mortalidad de los trips a partir del número de trips pretratados.

- II.18 Actividad contra la hormiga argentina, la hormiga cosechadora, la hormiga acróbata, la hormiga carpintera, la hormiga de fuego, la mosca casera, la mosca de los establos, la mosca de la carne, el mosquito de la fiebre amarilla, el mosquito casero, el mosquito de la malaria, la cucaracha alemana, la pulga del gato, y la garrapata marrón del perro a través de contacto con el vidrio

- Se tratan viales de vidrio (viales de centelleo de 20 ml) con 0.5 ml de una solución de ingrediente activo en acetona. Se rueda cada vial destapado aproximadamente durante 10 minutos para permitir que el ingrediente activo recubra completamente el vial y para permitir el secado completo de la acetona. Se colocan insectos o garrapatas en cada vial. Se mantienen los viales a 22°C y se observan los efectos del tratamiento a diferentes intervalos de tiempo.

- II.19 Actividad contra escarabajos pulga (*Phylotretta striolata*)

- Se obtienen los escarabajos pulga (*Phylotretta striolata*) adultos utilizados para el bioensayo a partir de una colonia mantenida continuamente bajo condiciones de laboratorio. Para los propósitos del ensayo, se diluye el compuesto de prueba hasta una concentración de 300 ppm (peso del compuesto: volumen del diluyente) en una mezcla 1:1 de acetona:agua, más 0.1% del tensoactivo EL 620.

- Se evalúa la actividad de cada compuesto utilizando una técnica lip-dip. Las cajas de Petri de vidrio (60 X 15 mm) forradas con papel filtro húmedo sirven como campos de prueba. Se sumergen todos los discos de hojas en solución de tratamiento aproximadamente durante 3 segundos y se les permite secarse durante 2 horas. Se coloca cada disco de hoja tratado en cajas de Petri individuales e inoculadas con 10 escarabajos adultos. Se cubren luego las cajas de Petri con tapas. Se mantienen todos los campos de prueba bajo luz continua y a una temperatura de aproximadamente 28°C durante todo el ensayo. Después de 3 días, se observa el porcentaje de mortalidad.

- En este ensayo, los compuestos B85 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

II.20 Actividad contra los saltamontes de la hoja verde del arroz (*Nephotettix virescens*)

- Los saltamontes adultos de la hoja utilizados para el bioensayo se obtienen a partir de una colonia mantenida continuamente bajo condiciones de laboratorio. Para los propósitos del ensayo, se diluye el compuesto de prueba en 300 ppm (peso del compuesto:volumen de diluyente) en una mezcla 1:1 de acetona:agua, más 0.1% del tensoactivo EL 620.

ES 2 346 102 T3

Se evalúa la actividad del saltamontes utilizando la técnica de rociado foliar. Se limpian y se secan las plantas de arroz en maceta (2-3 semanas de edad, Variedad TN-1) antes de la aplicación. Todas las plantas se tratan dentro de la campana extractora de humos utilizando un atomizador DeVilbiss a 25 psi con un volumen de rociado de 5 ml/planta. Para garantizar una distribución uniforme del rocío, se colocaron las plantas en una plataforma plana de rotación dentro de la cabina extractora de humos. Se colocan luego las plantas tratadas dentro de la sala de espera y se permite que se sequen durante 2 horas. Se coloca cada planta en una caja cerrada utilizando cajas de Mylar (4 pulgadas de diámetro X 19 pulgadas de alto) y se la inocula con 10 saltamontes adultos. Se mantienen todas las plantas de prueba bajo luz continua y a una temperatura de aproximadamente 28°C durante todo el ensayo. Se observa el porcentaje de mortalidad después de 72 horas.

En este ensayo, los compuestos B85 a 300 ppm mostraron una mortalidad de al menos 75% comparado con los controles no tratados.

III. Datos comparativos de la actividad biológica

Los datos comparativos de la actividad biológica de los compuestos (I) de acuerdo con la presente invención están reunidos más abajo en la tabla F.

TABLA F

Método de Valoración	compuesto	mortalidad [%]		
		a 300 ppm	a 100 ppm	a 10 ppm
Pulgón verde del duraznero (II.2)	B14	90	90	n.d.
	C1	60	0	n.d.
	B24	100	90	n.d.
	C2	100	60	n.d.
Polilla espalda de diamante (II.5)	B24	100	n.d.	n.d.
	C2	0	n.d.	n.d.
Saltamontes marrón (II.7)	B16	100	n.d.	n.d.
	C2	0	n.d.	n.d.

Estos resultados demuestran claramente la actividad biológica mejorada de los compuestos (I) de acuerdo con la presente invención.

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 2005033081 A [0003] [0123]
- WO 0420399 A [0262]
- WO 2006097489 A [0004]
- JP 2004099597 A [0262]
- EP 2006060753 W [0004]
- JP 2006131529 B [0264]
- WO 2006097488 A [0005]
- WO 9828279 A [0266]
- EP 2006060752 W [0005]
- EP 454621 A1 [0267]
- US 60782429 B [0006]
- WO 9828277 A [0267]
- WO 02042275 A [0120]
- EP 462456 A1 [0267]
- WO 0364572 A [0137]
- US 4822779 A [0267]
- US 3060084 A [0151]
- JP 2002193709 B [0267]

ES 2 346 102 T3

- EP 707445 A [0151]
- WO 9113546 A [0151]
- 5 • US 4172714 A [0151]
- US 4144050 A [0151]
- US 3920442 A [0151]
- 10 • US 5180587 A [0151]
- US 5232701 A [0151]
- 15 • US 5208030 A [0151]
- GB 2095558 A [0151]
- US 3299566 A [0151]
- 20 • WO 03086075 A [0256]
- JP 2002284608 A [0262]
- 25 • WO 0289579 A [0262]
- WO 0290320 A [0262]
- WO 0290321 A [0262]
- 30 • WO 0406677 A [0262]
- WO 0100614 A [0267]
- WO 9845274 A [0267]
- US 6335357 B [0267]
- US 6221890 B [0267]
- JP 21010907 B [0267]
- WO 03007717 A [0267]
- WO 03007718 A [0267]
- WO 04080180 A [0267]
- WO 0170671 A [0268]
- WO 0248137 A [0268]
- WO 0324222 A [0268]
- WO 0315518 A [0268]
- WO 0467528 A [0268]
- WO 0433468 A [0268]
- WO 05118552 A [0268]

Literatura citada en la descripción que no es de patente

- 35 • *Synth. Commun.*, 1981, vol. 11, 513 [0112]
- *Acc. Chem. Res.*, 1982, vol. 15, 178-184 [0112]
- *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, 2457-2483 [0112]
- 40 • *Organic Letters*, 2004, vol. 6, 2808 [0112]
- Metal catalyzed cross coupling reactions. *Wiley, VCH*, 2005 [0112]
- 45 • Handbook de organopalladium chemistry for organic synthesis. *Wiley, Interscience*, 2002 [0112]
- Handbook de functionalized organometallics. *Wiley, VCH*, 2005 [0112] [0120]
- Science de Synthesis. *Thieme*, vol. 6 [0120]
- 50 • *Synlett*, 2003, 1204 [0120]
- *J. Org. Chem.*, 2003, vol. 68, 3729 [0120]
- 55 • *Synthesis*, 2000, 442 [0120]
- *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, 750 [0120]
- *Lieb. Ann. Chem.*, 1960, 641 [0123]
- 60 • *J. Heterocycl. Chem.*, 1997, vol. 34 (6), 1661-1667 [0130]
- *J. Chem. Soc.*, 1954, 1165 [0130]
- 65 • *Heterocycles*, 1995, vol. 41 (4), 675-688 [0130]
- *J. Org. Chem.*, 1982, vol. 47, 3153 [0130]

ES 2 346 102 T3

- *Heterocycles*, 1996, vol. 43 (9), 1893-1900 [0130]
- *J. Prakt. Chem-Chem. Ztg.*, 1994, vol. 336 (8), 695-697 [0130] [0131]
- 5 • *Tetrahedron Lett.*, 2001, vol. 42 (39), 6815-6818 [0131]
- *Heterocycles*, 1989, vol. 29 (9), 1741-1760 [0131]
- *J. Org. Chem.*, 1986, vol. 51 (4), 536-537 [0132]
- 10 • *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, (8), 1576-1588 [0132]
- *Tetrahedron Lett.*, 1999, vol. 40 (19), 3719-3722 [0132]
- 15 • *Tetrahedron*, 1999, vol. 55 (41), 12149-12156 [0132]
- Science de Synthesis. *Thieme*, 2005, vol. 15 [0133] [0135]
- *Tetrahedron Lett.*, 2001, vol. 42 (38), 6707-6710 [0134]
- 20 • *Chem. Eur. J.*, 2003, vol. 9 (8), 1828-1836 [0134]
- *Chem. Commun. (Cambridge)*, 2004, 1388-1389 [0134]
- 25 • *J. Organomet. Chem.*, 2004, vol. 689 (24), 4576-4583 [0134]
- *J. Chem. Soc. Perk. T.*, 1999, vol. 1 (16), 2323-2326 [0134]
- *Synthesis*, 1992, 943-944 [0134]
- 30 • *Heterocycl. Chem.*, 1997, vol. 34, 1661-1667 [0134]
- *Journal Med. Chem.*, 2005, vol. 48 (5), 1359 [0135]
- 35 • *Tetrahedron*, 2004, vol. 60 (13), 3017 [0135]
- *Tetrahedron lett.*, 1990, vol. 31 (8), 1093 [0135]
- *Tetrahedron*, 1985, vol. 41 (15), 3033 [0135]
- 40 • *Chem. Berichte*, 1985, vol. 118 (4), 1556 [0135]
- *J. Med. Chem.*, 1978, vol. 21 (3), 268 [0135]
- 45 • *Synthesis*, 1993, 31-32 [0136]
- *Tetrahedron*, 1993, vol. 49 (24), 5315-5326 [0136]
- *Methods in Science de Synthesis*, vol. 15 [0136]
- 50 • *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, vol. 7 (23), 2935-2940 [0136]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, vol. 68, 1264 [0136]
- 55 • *Org. Synth.*, 1955, vol. III, 272 [0136]
- *Journal de Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38 (11), 1892-1903 [0137]
- *Journal de Heterocyclic Chemistry*, 1981, vol. 18 (7), 1305-8 [0137]
- 60 • *Journal de the American Chemical Society*, 2001, vol. 123 (25), 5962-5973 [0137]
- **Browning**. Agglomeration. *Chemical Engineering*, 04 December 1967, 147-48 [0151]
- 65 • *Perry's Chemical Engineer's Handbook. Mc-Graw-Hill*, 1963, 8-57 [0151]
- **Klingman**. Weed Control as a Science. *John Wiley y Sons, Inc*, 1961 [0151]

ES 2 346 102 T3

- **Hance** y colaboradores. Weed Control Handbook. *Blackwell Scientific Publications*, 1989 [0151]

- **Mollet**, H.; **Grubemann**, A. Formulation technology. *Wiley VCH Verlag GmbH*, 2001 [0151]

5 • D. A. **Knowles**. Chemistry y Technology de Agrochemical Formulations. *Kluwer Academic Publishers*, 1998
[0151]

- The Pesticide Manual. *British Crop Protection Council*, 2003 [0265]

10 • Farm Chemicals Handbook. *Meister Publishing Company*, 2001, vol. 88 [0267]

- *Pesticide Science*, 1988, vol. 54, 237-243 [0267]

15

20

25

30

35

40

45

50

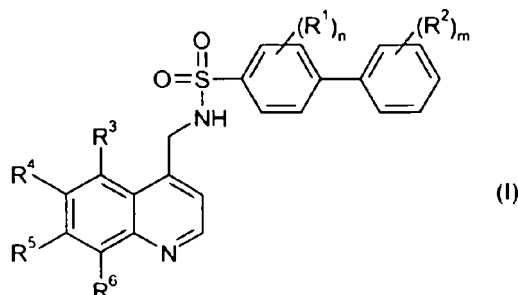
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de quinolina de fórmula (I)



en donde

R^1 , R^2 son independientemente cada uno halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 , alquenoiloxi C_2-C_6 , alquinoiloxi C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 -alcoxi C_1-C_4 , $C(OH)(CF_3)_2$, haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , haloalquenoiloxi C_2-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , $C(R^a)=O$ o $C(R^a)=NOR^b$;

R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^b es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , o haloalqueno C_2-C_4 ;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son independientemente cada uno hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , haloalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , o $C(=O)OR^c$;

R^c es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , o alquino C_2-C_6 ;

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

n es 1 ó 2;

y los N-óxidos o sales de los mismos.

2. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 1.

3. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustituyente R^1 está unido al grupo fenilo en posición meta con relación a la fracción de sulfonamida.

4. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustituyente R^1 está unido al grupo fenilo en posición orto con relación a la fracción de sulfonamida.

5. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se selecciona R^1 independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ y OCF_3 .

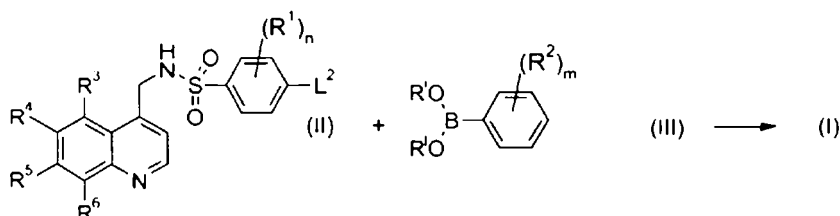
6. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde m es 1, 2 ó 3.

7. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se selecciona R^2 independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ y OCF_3 .

8. Compuestos de quinolina de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son cada uno hidrógeno.

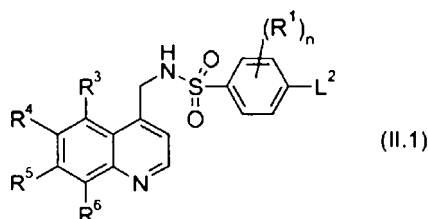
9. Un proceso para la preparación de compuestos de quinolina de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un derivado de ácido borónico de la fórmula (III) en presencia de una base y un catalizador de metal de transición para producir compuestos de quinolina de fórmula (I),



en donde las variables en los compuestos anteriores (II) y (III) tienen el significado como se definió anteriormente para compuestos de quinolina de fórmula (I), R^i y R^j son independientemente cada uno hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o R^i y R^j forman ambos una fracción de 1,2-etileno ó 1,2-propileno cuyos átomos de carbono pueden no estar sustituidos o pueden estar todos sustituidos o en parte por grupos metilo, y L^2 es un grupo saliente adecuado.

10. Un compuesto de fórmula (II, 1)



en donde

L^2 es cloro, bromo o yodo y n, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

11. Compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos o sales como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para ser usados para combatir plagas de artrópodos o de nemátodos.

12. Composiciones que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos como se define en las reivindicaciones 1 a 8 y un material portador.

13. Un método para proteger plantas en crecimiento del ataque o la infestación por plagas de artrópodos o de nemátodos, que comprende aplicar a las plantas, o al suelo o al agua en los cuales crecen ellas, al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos aceptable para la agricultura como se define en las reivindicaciones 1 a 8.

14. Un método para la protección de semillas que comprende poner en contacto las semillas con al menos un compuesto de fórmulas (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos aceptable para la agricultura como se define en las reivindicaciones 1 a 8 o una composición que contiene al menos uno de estos compuestos en cantidades efectivas como plaguicidas.

15. Semilla, que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos aceptable para la agricultura como se define en las reivindicaciones 1 a 8.

16. Compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método para el tratamiento, control, prevención o protección de animales contra la infestación o la infección por parásitos que comprende la administración o la aplicación a los animales de una cantidad efectiva como plaguicida de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista veterinario como se define en las reivindicaciones 1 a 8.

17. Mezclas sinérgicas plaguicidas, que incluyen un compuesto de fórmula (I) y/o un N-óxido o una sal de los mismos como se define en las reivindicaciones 1 a 8 y un pesticida seleccionado entre los organo(tio)fosfatos, carbamatos, piretroides, reguladores de crecimiento, neonicotinoides, compuestos agonistas/antagonistas del receptor nicotínico, compuestos antagonistas GABA, insecticidas de lactona macrocíclica, compuestos METI I, II y III, compuestos inhibidores de fosforilación oxidativa, compuestos interruptores de muda, compuestos mezclados inhibidores de la función oxidasa, compuestos bloqueadores del canal de sodio, benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamida, piridililo, pimetrozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, cianopirafen, flupirazofos, ciflumetofen, amidoflomet, antranilamidas y N-R'-2,2-dihalo-1-R''-ciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)hidrazona o N-R'-2,2-di(R''')-propionamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)-hidrazona, en donde R' es metilo o etilo, halo es cloro o bromo, R'' es hidrógeno o metilo y R''' es metilo o etilo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65