



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 022**

51 Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04706638 .6**
86 Fecha de presentación : **30.01.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1592699**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

54 Título: **Derivados de avermectina y de monosacáridos de avermectina sustituidos en la posición 4'' -o 4' que poseen propiedades pesticidas.**

30 Prioridad: **31.01.2003 GB 0302308**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2007

73 Titular/es: **Merial Limited**
P.O. Box 327, Sandringham House
Sandringham Avenue, Harlow Business Park
Harlow, Essex CM19 5TG, GB

72 Inventor/es: **Pitterna, Thomas;**
Murphy Kessabi, Fiona;
Maienfisch, Peter;
Cassayre, Jérôme;
Quaranta, Laura y
Jung, Pierre

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

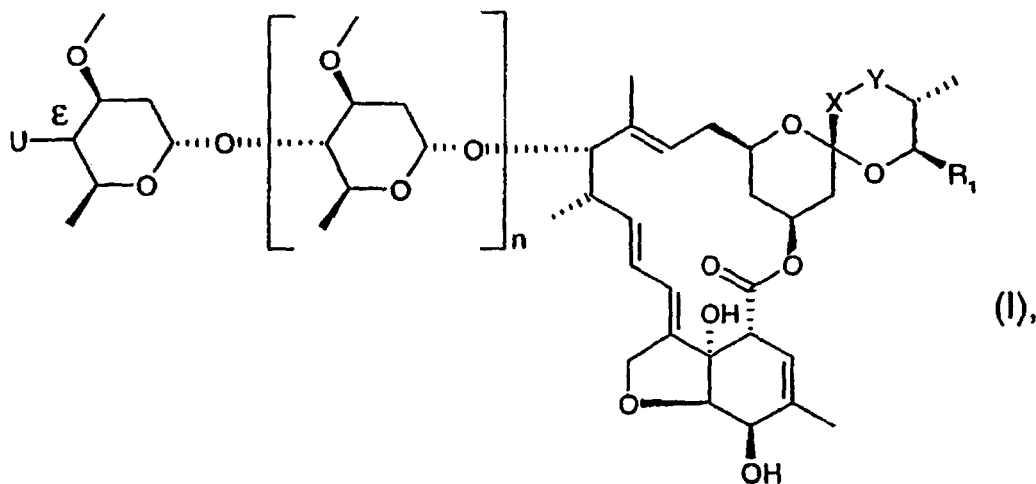
ES 2 280 022 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de avermectina y de monosacáridos de avermectina sustituidos en la posición 4'' -o 4' que poseen propiedades pesticidas.

La presente invención se refiere (1) al compuesto de fórmula



en la que

U es $-N(R_2)OR_3$ o $-N^+(O^-)=C(R_E)R_Z$;

N es 0 ó 1;

X-Y es $-CH=CH$ o $-CH_2-CH_2-$

R_1 es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 o alquenilo C_2-C_{12} ;

R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$; o

R_2 y R_3 son juntos un puente alquileno o alquenileno de tres a siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

R_Z y R_E son, independientemente entre sí, $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$; o

R_Z y R_E son juntos un puente alquileno o alquenileno de tres a siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

Z es un enlace, O o $-NR_4-$;

R_4 es H, alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , fenilo, bencil- $C(=O)R_5$ o $-CH_2-C(=O)-R_5$;

Q es H, alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , alquinilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalquenilo C_5-C_{12} , arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos;

donde los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de los sustituyentes Q, R_2 , R_3 , R_4 , R_Z , R_E y Q se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en OH, =O, SH, =S, halógeno, CN, $-N_3$, SCN, NO_2 , Si(alquil C_1-C_8)₃, haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_{12} -alcoxi C_1-C_{12} , haloalcoxi C_1-C_{12} , cicloalcoxi C_3-C_8 , alqueniloxi C_2-C_{12} , haloalqueniloxi C_2-C_{12} , haloalquenilo C_2-C_{12} , alquiniloxi C_3-C_{12} , haloalquinilo C_2-C_{12} , haloalquiniloxi C_3-C_{12} , alqueniltio C_2-C_{12} , haloalqueniltio C_2-C_{12} , alquenilsulfino C_2-C_{12} , haloalquenilsulfino C_2-C_{12} , alquenilsulfonilo C_2-C_{12} , haloalquenilsulfonilo C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo, norbornileno, halocicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_{12} , cicloalcoxi C_3-C_8 , alquiltio C_1-C_{12} , cicloalquiltio C_3-C_8 , haloalquiltio C_1-C_{12} , alquil C_1-C_{12} -sulfino, cicloalquil C_3-C_8 -sulfino, haloalquil C_1-C_{12} -sulfino, halocicloalquil C_3-C_8 -sulfino, alquil C_1-C_{12} -sulfonilo, cicloalquil C_3-C_8 -sulfonilo, haloalquil C_1-C_{12} -sulfonilo, halocicloalquil C_3-C_8 -sulfonilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , $-N(R_8)_2$, en el que los dos R_8 son independientemente entre sí, $-C(=O)R_5$, $-O-C(=O)R_6$, $-NHC(=O)R_5$, $-SC(=S)R_6$, $-P(=O)(O\text{-alquilo } C_1-C_6)_2$, $-S(=O)_2R_9$; $-NH-S(=O)_2R_9$, $OC(=O)\text{-alquil } C_1-C_6-S(=O)_2R_9$, arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi, ariltio, benciltio, heterocicliltio; donde los radicales arilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi,

ES 2 280 022 T3

arilitio, bencilitio y heterociclitio están no sustituidos o, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a pentasustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, Si(alquilo C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquilitio C₁-C₁₂, haloalquilitio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, fenoxi, fenilalquilo C₁-C₆, metilendioxi, -C(=O)R₅, -O-C(=O)-R₆, -NH-C(=O)R₆, -N(R₈)₂, donde los dos R₈ son independientes entre sí, alquil C₁-C₆-sulfino, cicloalquil C₃-C₈-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, halocicloalquil C₃-C₈-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, cicloalquil C₃-C₈-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo y halocicloalquil C₃-C₈-sulfonilo;

R₅ es H, OH, SH, -N(R₈)₂ donde los dos R₈ son independientemente entre sí, alquilo C₁-C₂₄, alqueno C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilitio C₁-C₁₂, alqueniloxi C₂-C₈, alquiniloxi C₃-C₈, Si(alquilo C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, NH-alquilo C₁-C₆-C(=O)R₇, -N(alquilo C₁-C₆)-alquil C₁-C₆-C(=O)-R₇, -O-alquil C₁-C₂-C(=O)R₇, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉, arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi; o arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi o heterocicliloxi, que están independientemente entre sí, dependiendo de las posibilidades de sustitución, mono- a trisustituidos en el anillo por halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R₆ es H, alquilo C₁-C₂₄, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, Si(alquil C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, (NR₈)₂, donde los dos R₈ son independientemente entre sí, -alquil C₁-C₆-C(=O)R₈, -alquil C₁-C₆-S(=O)₂R₉, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a trisustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquilitio C₁-C₁₂, Si(alquil C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂ y haloalquilitio C₁-C₁₂;

R₇ es H, OH, alquilo C₁-C₂₄ que está opcionalmente sustituido con OH, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆; alqueno C₁-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₈, arilo, ariloxi, benciloxi, heterociclilo, heterocicliloxi o -N(R₈)₂; donde los dos R₈ son independientes entre sí;

R₈ es H, alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano alcoxi C₁-C₆, =O, alqueno C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂ y haloalquiniloxi C₃-C₁₂; cicloalquilo C₃-C₈, arilo, bencilo, heteroarilo; o arilo, bencilo o heteroarilo, que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a trisustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, Si(alquil C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, alquilitio C₁-C₁₂, y haloalquilitio C₁-C₁₂;

R₉ es H, alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁-C₆, OH, =O, alqueno C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, y ciano; arilo, bencilo, heteroarilo; o arilo, bencilo o heteroarilo, que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a trisustituidos por sustituyentes del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, Si(alquil C₁-C₈)₃, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂-alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueniloxi C₂-C₁₂, haloalqueno C₂-C₁₂, alquiniloxi C₃-C₁₂, haloalquinilo C₂-C₁₂, haloalquiniloxi C₃-C₁₂, alquilitio C₁-C₁₂ y haloalquilitio C₁-C₁₂;

o, si es apropiado, un isómero E/Z, mezcla de isómeros E/Z y/o tautómeros de los mismos;

un proceso para preparar estos compuestos, sus isómeros y tautómeros y la utilización de estos compuestos, sus isómeros y tautómeros; composiciones pesticidas cuyo compuesto activo se selecciona entre estos compuestos y sus tautómeros; intermedios para la preparación de dichos compuestos de fórmula (I), procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y un procedimiento para controlar plagas utilizando estas composiciones.

Tanto antes como después en la presente invención, la configuración en la posición ε (posición 4' o 4'') de los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden ser (S) así como (R).

La literatura propone ciertos compuestos macrólidos para controlar plagas. Sin embargo, las propiedades biológicas de estos compuestos conocidos no son completamente satisfactorias y, como consecuencia, existe aún la necesidad de disponer de compuestos adicionales que tienen propiedades pesticidas, en particular para el control de insectos y representantes del orden de Acarina. Según la presente invención, este objetivo se consigue mediante la proporción de los presentes compuestos de fórmulas (I), (II) y (III).

ES 2 280 022 T3

Los compuestos reivindicados en la presente invención son derivados de Avermectina. Las Avermectinas son conocidas por el experto en la materia. Son un grupo de compuestos activos para plagas que estructuralmente están estrechamente relacionados y que se obtienen mediante la fermentación de una cepa del microorganismo *Streptomyces avermitilis*. Los derivados de Avermectinas se pueden obtener mediante síntesis química convencional.

Las Avermectinas que se pueden obtener de *Streptomyces avermitilis* se denominan como A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B2a y B2b. Los compuestos denominados como "A" y "B" tienen un radical metoxi y un grupo OH, respectivamente, en la posición 5. Las series "a" y las series "b" son compuestos en los que el sustituyente R₁ (en posición 25) es un radical sec-butilo y un radical isopropilo, respectivamente. El número 1 en el nombre de los compuestos significa que los átomos de carbono 22 y 23 están unidos por dobles enlaces; el número 2 significa que están unidos por un enlace simple y que el átomo de carbono 23 transporta un grupo OH. La nomenclatura anterior está adherida en la descripción de la presente invención para indicar el tipo de estructura específica en los derivados de Avermectina no naturales según la presente invención que corresponde a la Avermectina natural. Los que se reivindica, por ejemplo, según la presente invención son derivados de compuestos de la serie B1, en particular mezclas de derivados de Avermectina B1, especialmente B1a y B1b, junto con derivados que tienen un enlace simple entre los átomos de carbono 22 y 23, y derivados que tienen otros sustituyentes en la posición 25, así como los correspondientes monosacáridos.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como tautómeros. Por consiguiente, tanto anterior como posteriormente en la presente invención, los compuestos de fórmula (I) también deben entenderse, si es adecuado, que incluyen los correspondiente tautómeros, incluso si estos últimos no se mencionan específicamente en cada caso.

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros pueden formar sales, por ejemplo, sales por adición de ácido. Estas sales por adición de ácido se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o un hidrácido de halógeno, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos C₁-C₄ alcanocarboxílicos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, sustituidos con halógenos, por ejemplo, ácido acético, ácidos dicarboxílicos insaturados o saturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido masónico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido malico, ácido tartárico o ácido cítrico, o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos C₁-C₄ alcano- o arilsulfónicos no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, sustituidos con halógenos, por ejemplo, ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula (I) que tienen, como mínimo, un grupo ácido pueden además formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio, sales con amoniaco o con una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, una alquilamina mono-, di- o tri-inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Las sales internas correspondientes también se pueden formar cuando sea apropiado. Se prefiere la forma libre. Entre las sales de los compuestos de fórmula (I), se prefieren las sales agroquímicamente ventajosas. Tanto anterior como posteriormente en la presente invención, cualquier referencia a los compuestos libres de fórmula (I) o sus sales debe entenderse que incluyen también, cuando sea apropiado, las sales correspondientes o los compuestos libres de fórmula (I), respectivamente. Lo mismo se aplica a los tautómeros de compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos.

A menos que se defina lo contrario, los términos generales, tanto anterior como posteriormente en la presente invención, tienen los significados dados a continuación.

A menos que se defina lo contrario, los grupos y compuestos que contienen carbono contienen cada uno desde 1 hasta 6, inclusive, preferiblemente, de 1 hasta 4, inclusive, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

Halógeno - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, haloalcoxi y haloalquiltio - es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

Alquilo - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como haloalquilo, alcoxi y alquiltio - es, en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, lineal, es decir, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo, o ramificado, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo.

Cicloalquilo - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como, por ejemplo, de halocicloalquilo, cicloalcoxi y cicloalquiltio es, en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Alqueno - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, teniendo en cuenta el número de átomos de carbono y dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo, de cadena lineal, por ejemplo, vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,2-hexadienilo o 1,3-octadienilo, o ramificada, por ejemplo, isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, tert-pentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoocetenilo. Se da preferencia a los grupos alqueno que tienen de 3 a 12, en particular 3 a 6, especialmente 3 ó 4, átomos de carbono.

ES 2 280 022 T3

Alquinilo - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos - es, en cada caso teniendo en cuenta el número de átomos de carbono y dobles enlaces conjugados o aislados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, de cadena lineal, por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 1-heptinilo, 3-hexen-1-inilo o 1,5-heptadien-3-inilo, o ramificada, por ejemplo, 3-metil-1-butinilo, 4-etil-1-pentinilo, 4-metil-2-hexinilo o 2-metil-3-heptinilo. Se da preferencia al grupo alquinilo $-\text{CH}_2-\text{C}_2-\text{C}_{11}$, en particular alquinilo $-\text{CH}_2-\text{C}_2-\text{C}_5$, especialmente alquinilo $-\text{CH}_2-\text{C}_2-\text{C}_3$.

Alquileo y alqueniлено son miembros puente de cadena lineal o ramificada; en particular son $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Los grupos y compuestos que contienen carbonos sustituidos con halógeno, tales como, por ejemplo, alquilo, alqueniлено, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi o alquiltio sustituidos con halógeno, se pueden halogenar o perhalogenar parcialmente, en los que en el caso de polihalogenación, los sustituyentes de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. Algunos ejemplos de haloalquilo - como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos, tales como halalcoxi o halalquiltio - son metilo que está mono- a trisustituido por flúor, cloro y/ bromo, tal como CHF_2 o CF_3 ; etilo que está mono- a pentasustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como CH_2CF_3 , CF_2F_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo que está mono- a heptasustituido por flúor, cloro y/o bromo, tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CF}(\text{CF}_3)$ o $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, mono- a nonasustituidos por flúor, cloro y/ bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHF}_2\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros, mono- a undecasustituidos por flúor, cloro y/ bromo, tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF}_2)\text{CF}_3$ o $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros, mono- a tridecasustituidos por flúor, cloro y/bromo, tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ o $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Arilo es en particular fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, perilenilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

Heterociclilo se entiende que es un anillo monocíclico de tres a siete miembros, que puede estar saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, especialmente N y S; o un sistema anular bicíclico que tiene de 8 a 14 átomos en el anillo, que puede estar saturado o insaturado, y que puede contener en un solo anillo o en ambos anillos, independientemente entre sí, uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S.

Heterociclilo es en particular piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, N-oxidopiridinilo, pirimidilo, pirazinilo, s-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, tienilo, furanilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, oxadiazolilo, ftalimidoilo, benzotienilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, indolinilo, isoindolinilo, cumarinilo, indazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pteridinilo o purinilo, que están preferiblemente unidos a través de un átomo de C; se prefieren tienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidropiranilo o indolilo; en particular, piridilo o tiazolilo. Los dichos radicales heterociclilo pueden estar preferiblemente no sustituidos o - dependiendo de las posibilidades de sustitución en el sistema anular - sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, =O, -OH, =S, SH, nitro, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , fenilo, bencilo, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_6$ y $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_6$.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia a

(2) compuestos según el grupo (1) de la fórmula (1), en la que R_1 es isopropilo o sec-butilo, preferiblemente según aquellos en los que está presente una mezcla del derivado de isopropilo y sec-butilo;

(3) compuestos según el grupo (1) de la fórmula (I), en la que R_1 es ciclohexilo;

(4) compuestos según el grupo (1) de la fórmula (I), en la que R_1 es 1-metil-butilo;

(5) compuestos según uno de los grupos (1) a (4) de la fórmula (I), en la que la configuración en la posición ϵ es (R);

(6) compuestos según uno de los grupos (1) a (4) de la fórmula (I), en la que la configuración en la posición ϵ es (S);

(7) compuestos según uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I), en la que n es 1;

(8) compuestos según uno de los grupos (1) a (6) de la fórmula (I), en la que n es 0;

(9) compuestos según uno de los grupos (1) a (8) de la fórmula (I), en la que X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$;

(10) compuestos según uno de los grupos (1) a (8) de la fórmula (I), en la que X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

(11) compuestos según uno de los grupos (1) a (10) de la fórmula (I), en la que U es $-\text{N}(\text{R}_2)-\text{O}(\text{R}_3)$;

ES 2 280 022 T3

(12) compuestos según uno de los grupos (1) a (10) de la fórmula (I), en la que U es $-N^+(O^-)=C(R_Z R_E)$;

(13) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_3 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_2 se toma independientemente de $-Q$;

(14) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_3 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_2 se toma independientemente de $-C(=O)-Z-Q$;

(15) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_3 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_2 es $-CN$;

(16) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_3 se toma independientemente de $-Q$;

(17) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_3 se toma independientemente de $-C(=O)-Z-Q$;

(18) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_3 es $-CN$;

(19) compuestos según uno de los grupos (13) a (18) de la fórmula (I), en la que Z es un enlace;

(20) compuestos según uno de los grupos (13) a (18) de la fórmula (I), en la que Z es O;

(21) compuestos según uno de los grupos (13) a (18) de la fórmula (I), en la que Z es $-NR_4$;

(22) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquileno de tres miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(23) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquileno de cuatro miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(24) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquileno de cinco miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(25) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquileno de seis miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(26) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquileno de siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(27) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquilenilo de tres miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(28) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquilenilo de cuatro miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(29) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquilenilo de cinco miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(30) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquilenilo de seis miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(31) compuestos según el grupo (11) de la fórmula (I), en la que R_2 y R_3 juntos son un puente alquilenilo de siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(32) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_E es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_Z se toma independientemente de $-Q$;

(33) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_E es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_Z se toma independientemente de $-C(=O)-Z-Q$;

(34) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_E es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_Z $-CN$;

(35) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_E se toma independientemente de $-Q$;

(36) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_E se toma independientemente de $-C(=O)-Z-Q$;

ES 2 280 022 T3

(37) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z es $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$ y R_E $-CN$;

(38) compuestos según uno de los grupos (32) a (37) de la fórmula (I), en la que Z es un enlace;

5 (39) compuestos según uno de los grupos (32) a (37) de la fórmula (I), en la que Z es O ;

(40) compuestos según uno de los grupos (32) a (37) de la fórmula (I), en la que Z es $-NR_4-$;

(41) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquileno de tres miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(42) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquileno de cuatro miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

15 (43) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquileno de cinco miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(44) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquileno de seis miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

20 (45) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquileno de siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(46) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquilenilo de tres miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

(47) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquilenilo de cuatro miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

30 (48) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquilenilo de cinco miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

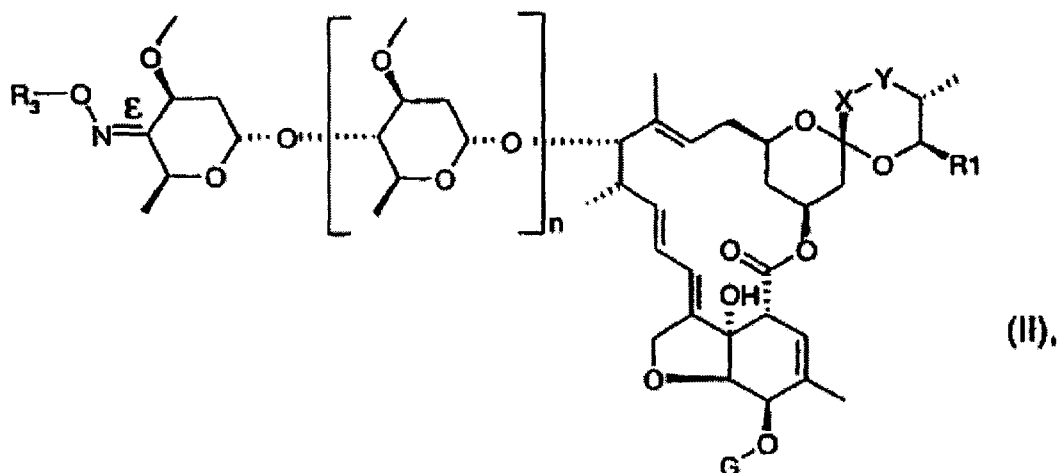
(49) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquilenilo de seis miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

35 (50) compuestos según el grupo (12) de la fórmula (I), en la que R_Z y R_E juntos son un puente alquilenilo de siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido.

40 Se da especial preferencia en el alcance de la presente invención a los compuestos de fórmula (I) enumerados en las Tablas A1 a A8 y en las Tablas 1 a 48 y, cuando sea aplicable, sus tautómeros, sus mezclas de tautómeros, sus isómeros E/Z y mezclas de isómeros E/Z.

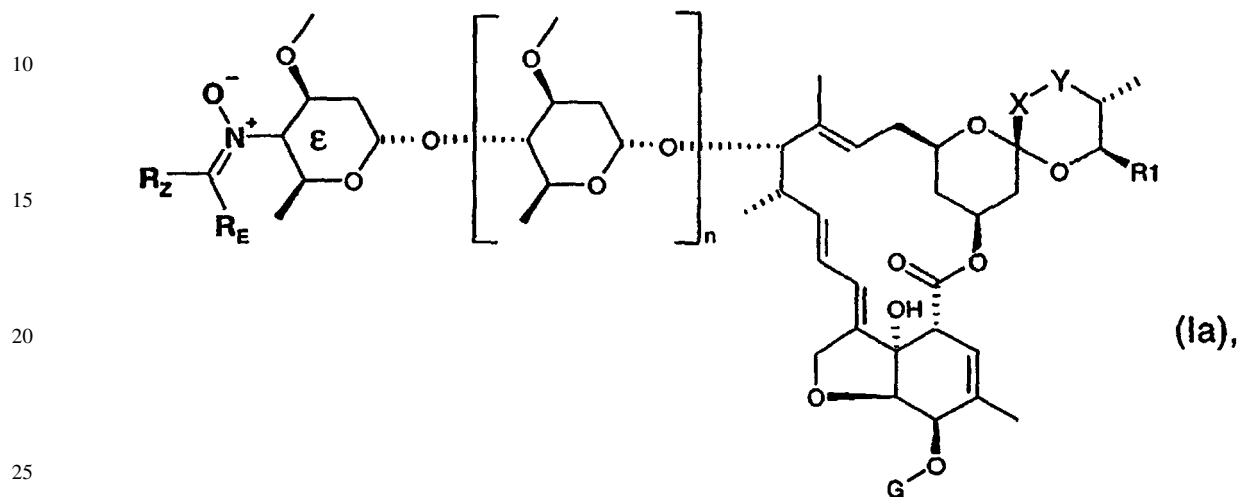
La presente invención también proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I) y, si es adecuado, los tautómeros de los mismos, en la que

45 (A) para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal y como se define en (1), en la que U es $-NHOR_3$ y R_3 tiene los mismos significados que en (1) para la fórmula (I), un compuesto de fórmula

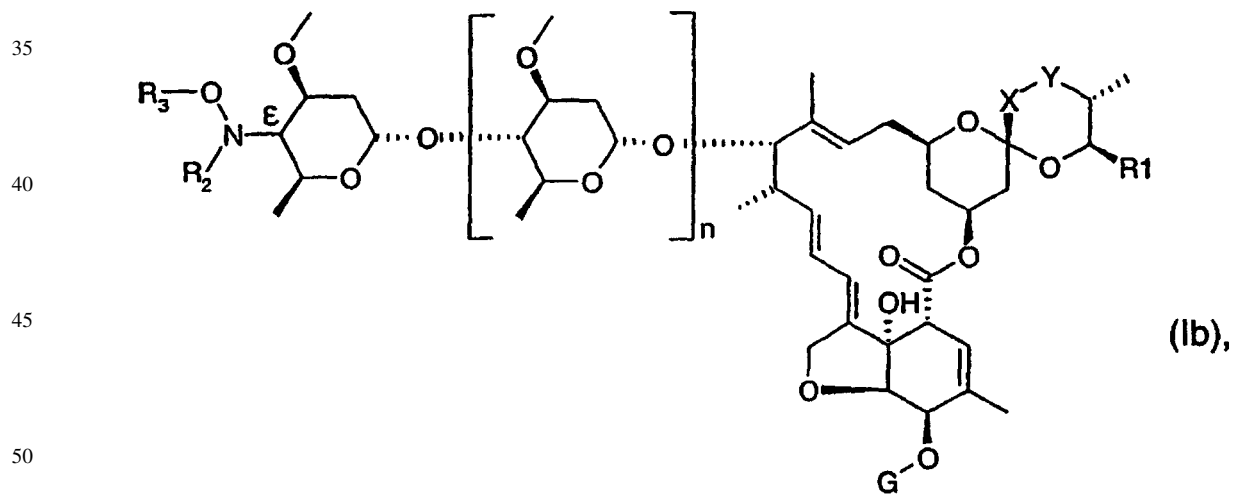


en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁ y R₃ tienen los mismos significados que se dan en (1) para la fórmula (I), se trata con un agente reductor; o

5 (B) para la preparación de un compuesto de fórmula



30 en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se dan en (1) para la fórmula (I), un compuesto de fórmula

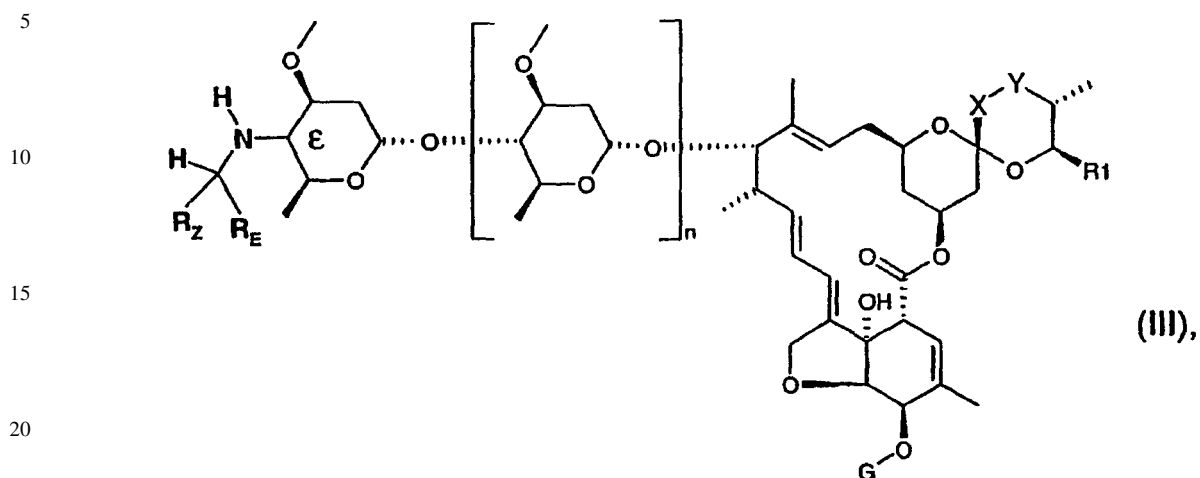


55 en la que G es H o un grupo protector, R₂ y R₃ son H, y n, X-Y, y R₁ tienen los mismos significados que se dan en (1) para la fórmula (I), reacciona con un compuesto de fórmula R_E-C(=O)-R_Z, en la que R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I); o

60

65

(C) para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), un compuesto de fórmula

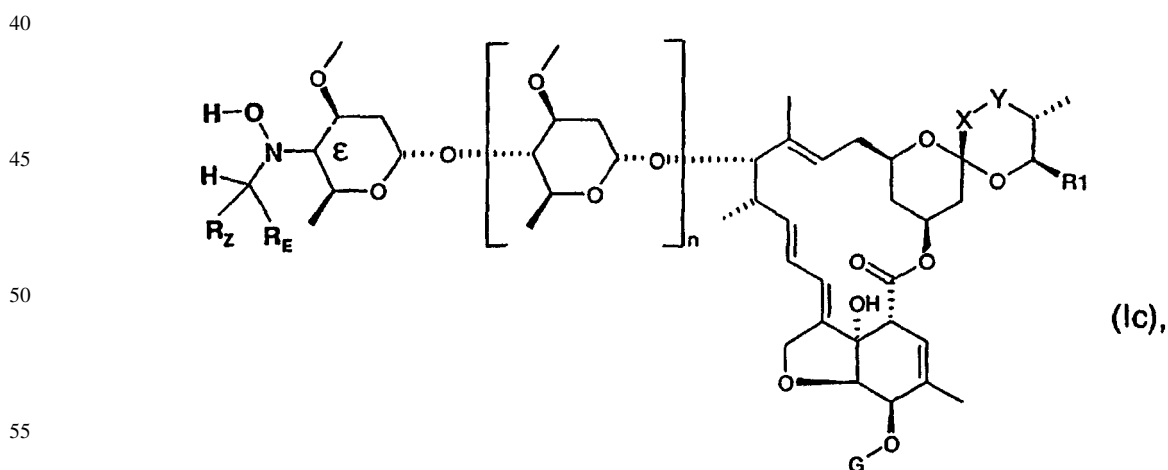


25 en la que n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), se trata con un agente oxidante; o

30 (D) para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), en la que R₂ y R₃ son H, un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), reacciona con un compuesto de fórmula Q₁-O-NH₂, en la que Q₁ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₅-C₁₂, arilo o heterociclilo, que está no sustituido o mono- a pentasustituido, y en la que los sustituyentes de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo mencionados tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I); o

35

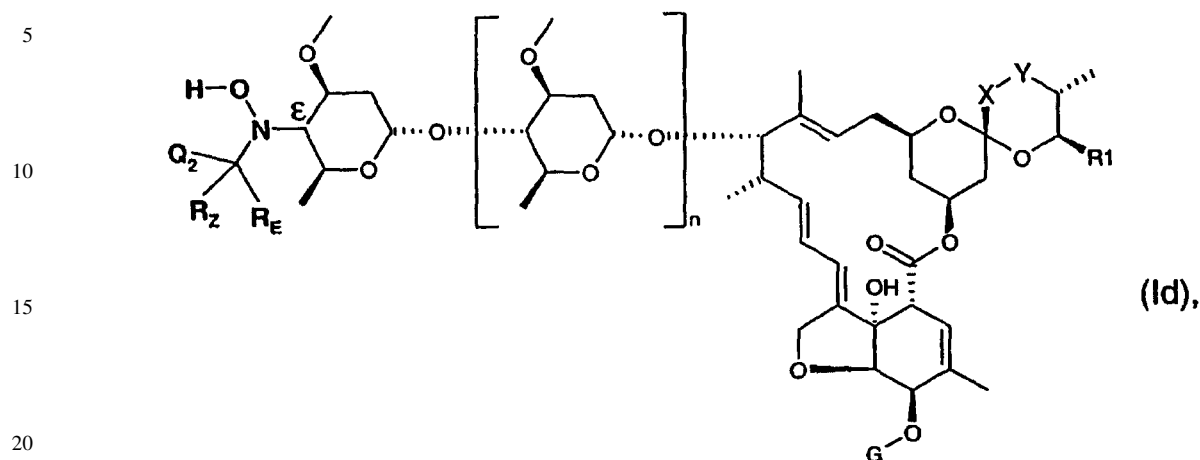
(E) para la preparación de un compuesto de fórmula



60 en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), reacciona con un agente reductor; o

65

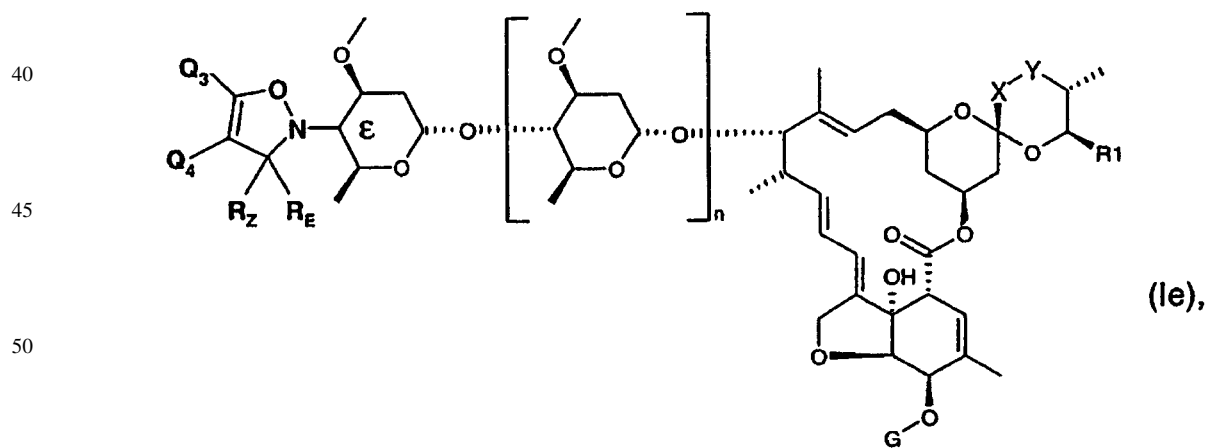
(F) para la preparación de un compuesto de fórmula



25 en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), y Q₂ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₅-C₁₂, arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos, y en la que los sustituyentes de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo mencionados tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I);

30 un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), reacciona con un compuesto Q₂-M o un compuesto, en el que Q₂-M-X, ambos en los que Q₂ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente y M es litio, magnesio o zinc, y X₁ es cloruro, bromuro, yoduro o trifluorometanosulfonato; o

35 (G) para la preparación de un compuesto de fórmula

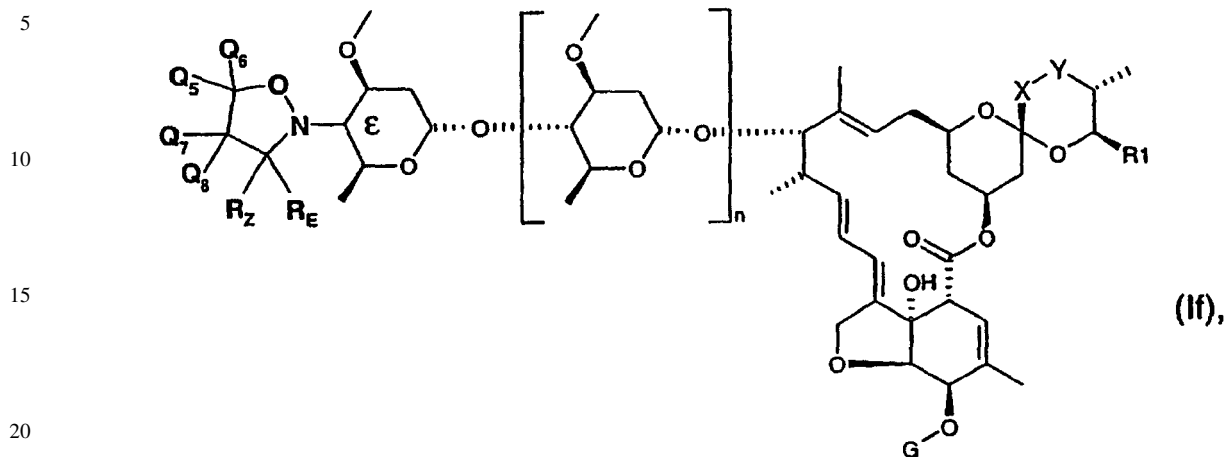


60 en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), y en la que Q₃ y Q₄ son, independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₅-C₁₂, arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos, y

en la que los sustituyentes de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo mencionados tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I);

65 un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), reacciona con un compuesto Q₃-C≡C-Q₄, en el que Q₃ y Q₄ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente; o

(H) para la preparación de un compuesto de fórmula



25 en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁, R_E y R_Z tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), y en la que Q₅, Q₆, Q₇ y Q₈ son, independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₅-C₁₂, arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos, y

30 en la que los sustituyentes de los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y heterociclilo mencionados tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I);

35 un compuesto de fórmula (Ia), tal y como se ha definido anteriormente en (B), reacciona con un compuesto Q₅Q₆C=CQ₇Q₈, en el que Q₅, Q₆, Q₇ y Q₈ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (H) para la fórmula (If); o

40 (J) para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), en la que R₂ y R₃ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I),

45 un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), en la que R₂ es H y R₃ es tal y como se ha definido anteriormente en (1) para la fórmula (I), reacciona con un compuesto Q-X₂, con un compuesto Q-C(=O)-Cl, con un compuesto Q-O-C(=O)-Cl, con un compuesto Q-N=C=O o con un compuesto en el que Q tiene los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I) y X₂ es cloruro, bromuro, yoduro, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato o arilsulfonato; o

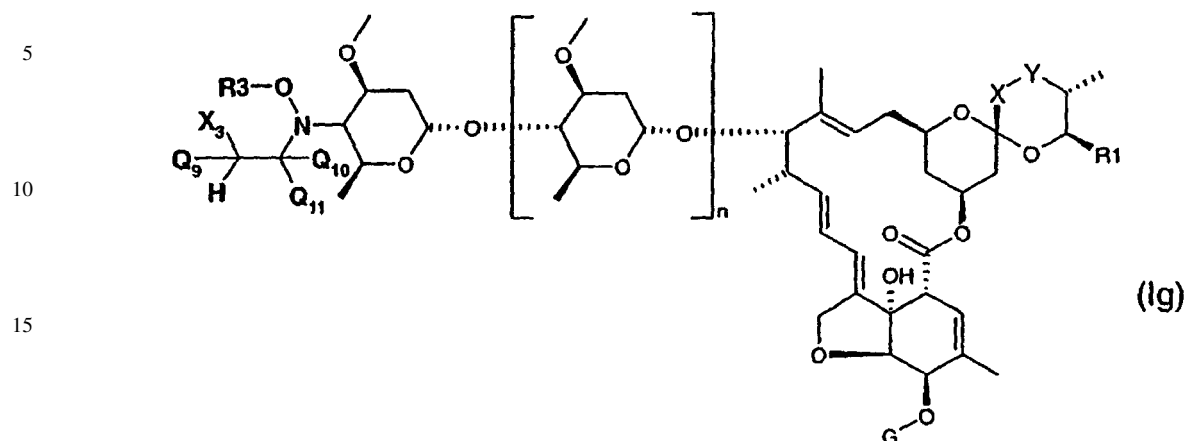
50 (K) para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), y en la que R₂ y R₃ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I),

55 un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), en la que R₂ tiene los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I) y R₃ es H, reacciona con un compuesto Q-X₂, en el que X₂ es cloruro, bromuro, yoduro, alquilsulfonato, haloalquilsulfonato o arilsulfonato, o con un compuesto Q-C(=O)-Cl, con un compuesto Q-O-C(=O)-Cl o con un compuesto Q-N=C=O, en el que Q tiene los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I); o

60

65

(L) para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en la que G es H o un grupo protector, n, X-Y, R₁ y R₃ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), X₃ es -CN o -CO-Q₁₂ o -CO-O-Q₁₂, y Q₉, Q₁₀, Q₁₁ y Q₁₂ son, independientemente entre sí, H, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalqueno C₅-C₁₂, arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos, y en la que los sustituyentes de los radicales alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y heterociclilo mencionados tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I);

un compuesto de fórmula (Ib), tal y como se ha definido anteriormente en (B), en la que R₂ es H y R₃ tiene los mismos significados que se han dado anteriormente en (1) para la fórmula (I), reacciona con un compuesto Q₁₀Q₁₁C=CQ₉X₃, en el que Q₉, Q₁₀, Q₁₁ y X₃ tienen los mismos significados que se han dado anteriormente en (L) para la fórmula (I);

y en cada caso de las variantes (A) a (L), si es necesario para la síntesis de un compuesto de fórmula (I), en la que el sustituyente en la posición 5 es OH, se elimina el grupo protector.

Los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (III) son nuevos, y también son un aspecto de la presente invención. Estos son intermedios valiosos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos *per se*. De forma sorprendente, también son pesticidas valiosos. La utilización de los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (III) y de los compuestos de fórmula (I) que tienen en la posición 5 un grupo protector, para la síntesis de compuestos de fórmula (I), un procedimiento para controlar las plagas con dichos compuestos de las fórmulas (II) y (III), y las composiciones pesticidas que las contienen también son objetos de la presente invención. Las preferencias de los sustituyentes son las mismas que se han definido para el compuesto de fórmula (I) en (2) a (50). Se prefieren los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) en las que G en la posición 5 es H.

Los comentarios realizados anteriormente en relación con los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se aplican análogamente a los materiales de partida y a los intermedios mencionados anterior y posteriormente en la presente invención con respecto a sus tautómeros.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional en su forma libre o protegida, pueden utilizarse como materiales de partida para la preparación de compuestos adicionales de fórmula (I). Para dichas manipulaciones se pueden aplicar procedimientos conocidos por un experto en la materia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que Q es CH₂CH₂OC(=O)CH₃, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que Q es CH₂CH₂OH. Reacciones estándar adicionales pueden proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que Q es -CH₂CH₂OCH₂O-alquilo o -CH₂CH₂N₃. Un compuesto de fórmula (I), en la que Q es -CH₂CH₂N₃, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que Q es -CH₂CH₂NH₂. El tratamiento de dicho compuesto de fórmula (I), por ejemplo con Hal-C(=O)R₅ proporciona compuestos de fórmula (I) en la que Q es -CH₂CH₂NHCOR₅.

Las reacciones descritas anterior y posteriormente en la presente invención se llevan a cabo de una manera conocida *per se*, por ejemplo en ausencia o, habitualmente, en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o de una mezcla de los mismos, llevándose a cabo las reacciones, según sea necesario, con enfriamiento a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo en un intervalo de temperaturas de aproximadamente -80°C a la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente +150°C y, si es necesario, en una recipiente cerrado, a presión, con una atmósfera de gas inerte y/o en condiciones anhidras. En los Ejemplos se pueden encontrar condiciones de reacción especialmente ventajosas.

ES 2 280 022 T3

El tiempo de reacción no es crítico; se prefiere un tiempo de reacción de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 24 horas, especialmente desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 horas.

El producto se aísla mediante procedimientos habituales, por ejemplo mediante medios de filtración, cristalización, destilación o cromatografía, o cualquier combinación adecuada de dichos procedimientos.

Los materiales de partida mencionados anterior y posteriormente en la presente invención que se utilizan para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros, se pueden preparar mediante procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, tal y como se indica a continuación.

Entre los grupos protectores G en los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) se incluyen radicales alquil éter, tales como oximetilo, metiltiometilo, tert-butiltiometilo, benciloximetilo, p-metoxibencilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, tert-butilo, alilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, trifenilmetilo; radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-tert-butilsililo, dimetil-isopropilsililo, dimetil-1,1,2-trimetilpropil-sililo, dietil-isopropilsililo, dimetil-tert-hexilsililo, pero también grupos fenil-tert-alquilsililo, tales como difenil-tert-butilsililo, ésteres, tales como formiatos, acetatos, cloroacetatos, dicloroacetatos, tricloroacetatos, trifluoroacetatos, metoxiacetatos, fenoxiacetatos, pivaloatos, benzoatos; carbonatos de alquilo, tales como metil-, 9-fluorenilmetil-, etil-, 2,2,2-tricloroetil-, 2-(trimetilsilil)etil-, vinil-, alil-, bencil-, p-metoxibencil-, o-nitrobencil-, p-nitrobencil-, pero también p-nitrofenil-carbonato.

Se da preferencia a radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-tert-butilsililo, difenil-tert-butilsililo, ésteres, tales como metoxiacetatos y fenoxiacetatos, y carbonatos, tales como 9-fluorenilmetilcarbonatos y alilcarbonatos. El dimetil-tert-butilsilil éter es especialmente preferido.

Existen ácidos de Lewis adecuados para la eliminación del grupo protector, tales como ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, $\text{BF}_3^+\text{OEt}_2$, HF en piridina, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ácido p-toluenosulfónico, AlCl_3 , HgCl_2 ; fluoruro de amonio, tal como fluoruro de tetrabutilamonio; bases, tales como amoniaco, trietilamina o bases heterocíclicas, hidrogenólisis con un catalizador, tal como paladio sobre carbono; agentes reductores, tales como borohidruro sódico o hidruro de tributilestano con un catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o también zinc con ácido acético.

Se da preferencia a ácidos, tales como ácido metanosulfónico o HF en piridina; borohidruro sódico con $\text{Pd}(0)$; bases, tales como amoniaco, trietilamina o piridina; especialmente ácidos, tales como HF en piridina o ácido metanosulfónico.

Proceso variante (A)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos e hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, tert butil metil éter, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol, dimetoxidietil éter, tetrahidrofurano o dioxano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol o glicerol; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido píválico o ácido fórmico; cetonas, tales como acetona, metil etil acetona o metil isobutil cetona; ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de metilo, acetato de etilo o ésteres de ácido benzoico; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona o triamida de ácido hexametil fosfórico; nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido; y también agua; o mezclas de los disolventes mencionados anteriormente; son especialmente adecuados éteres, alcoholes, agua, ácidos carboxílicos o mezclas de los mismos, más especialmente tetrahidrofurano, ácido píválico o agua.

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; dando preferencia la reacción entre 10 y 30°C.

Entre los ejemplos de agentes reductores conocidos por un experto en la materia se incluyen hidruros; especialmente adecuados son borohidruros, por ejemplo borohidruro de sodio o cianobororhidruro de sodio.

En una realización preferente de la Variante (A), la reacción se lleva a cabo con cianobororhidruro sódico a temperatura ambiente, en tetrahidrofurano en presencia de ácido píválico y agua.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen en los Ejemplos A1.1, A1.2, A5.1 y A6.1.

ES 2 280 022 T3

Proceso variante (B)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son ésteres, agua o mezclas de los mismos, o no se utiliza disolvente.

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; dando preferencia a la reacción entre 10 y 30°C.

Entre los ejemplos de un compuesto $R_E-C(=O)-R_Z$ se incluyen cetonas o aldehídos, por ejemplo formaldehído, acetaldehído, benzaldehído o acetona.

En una realización preferida de la Variante (B), la reacción se lleva a cabo con el compuesto $R_E-C(=O)-R_Z$ como disolvente.

En otra realización preferida de la Variante (B), la reacción se lleva a cabo con el compuesto $R_E-C(=O)-R_Z$ en una mezcla de acetato de etilo y agua.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en los Ejemplos A7.1 y A7.2.

Proceso variante (C)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano o triclorometano.

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta temperatura ambiente.

Entre los ejemplos de agentes oxidantes conocidos por un experto en la materia se incluyen, por ejemplo, sales inorgánicas, por ejemplo, peryodato sódico o permanganato potásico; óxidos, por ejemplo, dióxido de selenio u óxido de mercurio; peróxidos, por ejemplo, hidrógenoperóxido o dimetildioxirano; o perocidos; especialmente adecuados son los perocidos, por ejemplo, ácidos 3-cloroperbenzoico o ácido peracético.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A8.1.

Proceso variante (D)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son alcoholes, por ejemplo etanol, metanol o isopropanol.

Proceso variante (D)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son alcoholes, por ejemplo etanol, metanol o isopropanol.

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Entre los ejemplos de un compuesto Q_1-O-NH_2 se incluyen hidroxilaminas N-no sustituidos, por ejemplo, O-metilhidroxilamina, O-fenilhidroxilamina o hidroxilamina.

En una realización preferida de la Variante (D), la reacción se lleva a cabo con clorhidrato de hidroxilamina, en la presencia de bicarbonato sódico, a 60°C en metanol como disolvente.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A4.1.

Proceso variante (E)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son éteres, alcoholes, agua, ácidos carboxílicos o mezclas de los mismos, más especialmente tetrahydrofurano, ácido acético o agua.

ES 2 280 022 T3

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; dando preferencia a la reacción entre 10 y 30°C.

5 Entre los ejemplos de agentes reductores conocidos por un experto en la materia se incluyen hidruros; especialmente adecuados son borohidruros, por ejemplo borohidruro de sodio o cianobororhidruro de sodio.

En una realización preferente de la Variante (E), la reacción se lleva a cabo con cianobororhidruro sódico a temperatura ambiente, en tetrahidrofurano como disolvente.

10

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A2.1.

15 Proceso variante (F)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son éteres, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano.

20 Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente a temperatura ambiente.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en los Ejemplos A2.2, A2.3 y A2.6.

25

Proceso variante (G)

30 Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son éteres, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, o no se utiliza disolvente.

Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta 80°C.

35

En una realización preferida de la Variante (G), la reacción se lleva a cabo a 0°C en tetrahidrofurano como disolvente.

40 Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A3.2.

Proceso variante (H)

45 Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son éteres, por ejemplo, dietiléter o tetrahidrofurano, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, o no se utiliza disolvente.

50 Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta 80°C.

En una realización preferida de la Variante (H), la reacción se lleva a cabo a 80°C en tolueno como disolvente.

55 Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A3.1.

Proceso variante (J)

60 Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, ésteres o éteres, por ejemplo, hexano, tolueno, diclorometano, acetato de etilo o tetrahidrofurano; o agua; o mezclas de los mismos.

65 Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta temperatura ambiente; en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico, o una base orgánica, tal como piridina, trietilamina o N-etil-N,N-diisopropilamina; o sin la presencia de una base.

ES 2 280 022 T3

En una realización preferida de la Variante (J), la reacción se lleva a cabo en presencia de bicarbonato a temperatura ambiente en una mezcla de acetato de etilo y agua como disolvente.

5 En otra realización preferida de la Variante (J), la reacción se lleva a cabo sin base a temperatura ambiente en acetato de etilo como disolvente.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en los Ejemplos A1.3, A1.4 y A2.4.

10 Proceso variante (K)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son hidrocarburos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, ésteres o éteres, por ejemplo, hexano, tolueno, diclorometano, acetato de etilo o tetrahidrofurano; o agua; o mezclas de los mismos.

20 Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta temperatura ambiente; en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o bicarbonato sódico, o una base orgánica, tal como piridina, trietilamina o N-etil-N,N-diisopropilamina; o sin la presencia de una base.

25 En una realización preferida de la Variante (K), la reacción se lleva a cabo en presencia de bicarbonato a temperatura ambiente en una mezcla de acetato de etilo y agua como disolvente.

En otra realización preferida de la Variante (K), la reacción se lleva a cabo sin base a temperatura ambiente en acetato de etilo como disolvente.

30 Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en los Ejemplos A2.7 y A2.8.

35 Proceso variante (L)

Entre los ejemplos de disolventes y diluyentes se incluyen los indicados anteriormente en la variante del Proceso (A); especialmente adecuados son éteres, por ejemplo, dietil éter o tetrahidrofurano, o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, o no se utiliza disolvente.

40 Las reacciones se llevan a cabo de manera ventajosa en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado; preferiblemente desde 0°C hasta 80°C.

45 En una realización preferida de la Variante (L), la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente sin la utilización de disolvente.

Las condiciones especialmente preferidas para esta variante del Proceso se describen, por ejemplo, en el Ejemplo A2.5.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de uno de los posibles isómeros o en forma de una mezcla de los mismos, en forma de isómeros puros o en forma de una mezcla isomérica, es decir, en forma de una mezcla diastereomérica; la presente invención se refiere a tanto los isómeros puros como las mezclas diastereoméricas y debe interpretarse según lo anterior y posteriormente descrito en la presente invención, incluso si los detalles estereoquímicos no se mencionan específicamente en cada caso.

55 Las mezclas diastereoméricas se pueden convertir en isómeros puros mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un disolvente, mediante cromatografía, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante la división de enzimas inmovilizadas específicas o mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona, estando sólo un isómero complejoado.

60 Aparte de mediante la separación de las correspondientes mezclas de isómeros, los diastereómeros puros se pueden obtener según la presente invención también mediante procedimientos generalmente conocidos de síntesis estereoselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el proceso según la presente invención utilizando materiales de partida que tienen una estereoquímica correspondientemente adecuada.

65 En cada caso, es ventajoso aislar o sintetizar el isómero biológicamente más activo, donde los componentes individuales tienen la actividad biológica diferente.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden obtener en forma de sus hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo, disolventes que pueden haberse utilizado para la cristalización de compuestos en forma sólida.

5 La presente invención se refiere a aquellas realizaciones del proceso según las cuales, un compuesto obtenible como material de partida o intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo todas o algunas de las etapas restantes, o en las que un material de partida se utiliza en forma de un derivado y/o una sal y/o sus diastereómeros, o, especialmente se forma en condiciones de reacción. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional o un grupo protector, preferiblemente en la posición 5, se pueden utilizar
10 como materiales de partida para la preparación de compuestos adicionales de fórmula (I). Para dichas manipulaciones, se pueden aplicar procedimientos conocidos por un experto en la materia.

En los procesos de la presente invención es preferible utilizar aquellos materiales de partida e intermedios que dan lugar a los compuestos de fórmula (I) que son especialmente preferidos.

15 La presente invención se refiere especialmente a los procesos de preparación descritos en los Ejemplos A1.1 a A8.1.

En el área del control de plagas, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son principios activos que muestra una actividad preventiva y/o curativa valiosa con un espectro biocida muy ventajoso y un espectro muy amplio, incluso a niveles bajos de concentración, a la vez que son bien tolerados por animales de sangre caliente, peces y plantas. Sorprendentemente, son igualmente adecuados para controlar tantas las plagas en plantas como los ecto- y endo-parásitos en humanos y más especialmente en ganado productivo, animales domésticos y mascotas. Son eficaces contra todas las etapas o etapas individuales de desarrollo de plagas normalmente sensibles en animales, pero también de plagas resistentes en animales, tales como insectos, preferiblemente de los órdenes de Lepidoptera; Coleoptera, Homoptera, Orthoptera, Isoptera, Psocoptera, Anoplura, Mallophaga, Thysanoptera; Heteroptera, Siphonaptera, Hymenoptera y Thysanura, y representantes del orden Acarina, nemátodos, céstodos y tremátodos, a la vez que protegen organismos útiles. Entre dichas plagas en animales se incluyen, por ejemplo, las mencionadas en la Solicitud de Patente Europea EP-A-736 252, página 5, línea 55 a página 6, línea 55. Las plagas mencionadas en dicho documento se incluyen por tanto por referencia en la materia de la presente invención.

La actividad insecticida o acaricida de los principios activos según la presente invención se puede manifestar en sí misma directamente, es decir, en la mortalidad de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o solamente después de algún tiempo, por ejemplo, durante la muda, o indirectamente, por ejemplo, en la menor oviposición y/o velocidad de incubación, buena actividad correspondiente a una mortalidad de por lo menos de 50 a un 60%.

También es posible controlar las plagas de las clase Nematodo utilizando los compuestos según la presente invención. Entre dichas plagas se incluyen, por ejemplo, nemátodos de nudo de raíz, nemátodos formadores de quistes y también nemátodos de tallo y hoja; especialmente de *Heterodera spp.*, por ejemplo, *Heterodera schachtii*, *Heterodera avenae* y *Heterodera trifolii*; *Globodera spp.*, por ejemplo, *Globodera rostochiensis*; *Meloidogyne spp.*, por ejemplo, *Meloidogyne incognita* y *Meloidogyne javanica*; *Radopholus spp.*, por ejemplo, *Radopholus simiis*; *Pratylenchus*, por ejemplo, *Pratylenchus neglectans* y *Pratylenchus penetrans*; *Tylenchulus*, por ejemplo, *Tylenchulus semipenetrans*; *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* y *Anguina*; *insbesondere Meloidogyne*, por ejemplo, *Meloidogyne incognita*, y *Heterodera*, por ejemplo, *Heterodera glycines*.

Una aspecto especialmente importante de la presente invención es la utilización de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención en la protección de plantas contra plagas de alimentación parásita.

Los compuestos según la presente invención se pueden utilizar para controlar, es decir, para inhibir o destruir, plagas del tipo mencionado que tienen lugar en plantas, especialmente en plantas útiles y ornamentales en agricultura, en horticultura y en silvicultura, o en partes de dichas plantas, tales como los frutos, las flores, las hojas, los tallos, los tubérculos o las raíces, mientras que en algunos casos las partes de plantas que crecen más tarde están aún protegidas contra esas plagas.

55 Entre los cultivos diana se incluyen especialmente cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera y remolacha de forraje; fruta, por ejemplo, pomos, frutas con hueso, frutos del bosque, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas y bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas y zarzamoras; plantas leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes y soja; plantas oleosas, tales como colza, mostaza, amapola, olivas, girasoles, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuetes; cucurbitáceas, tales como calabacines, pepinos y melones; plantas fibrosas, tales como algodón, lino, cáñamo y yute; frutos cítricos, tales como naranjas, limones, pomelo y mandarinas; hortalizas, tales como espinacas, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas y pimentón dulce; lauráceas, tales como aguacate, canela y alcanfor; y tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vinos, vides, lúpulos, bananas, plantas de goma natural y ornamentales.

65 Algunas áreas adicionales de utilización de los compuestos según la presente invención son la protección de productos almacenados y despensas y la protección de materias primas, y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de animales domésticos y ganado productivo contra plagas del tipo mencionado, más especialmente la protección de animales domésticos, especialmente gatos y perros, frente al ataque de pulgas, garrapatas y nemátodos.

ES 2 280 022 T3

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a composiciones pesticidas, tales como concentrados emulsionantes, concentrados en suspensión, soluciones directamente pulverizables o diluibles, pastas extensibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos dispersables, polvos humectables, partículas, gránulos y encapsulaciones de sustancias poliméricas, que comprenden por lo menos uno de los compuestos según la presente invención, realizándose la selección de la formulación según los objetivos pretendidos y las circunstancias generales.

El principio activo se utiliza en esas composiciones en forma pura, un principio activo sólido, por ejemplo, en un tamaño de partícula específico, o preferiblemente junto con por lo menos uno de los adyuvantes habituales en la tecnología de la formulación, tales como extensores, por ejemplo, disolventes o portadores sólidos, o compuestos activos en la superficie (tensioactivos). En el área del control de parásitos en humanos, animales domésticos, ganado productivo y mascotas será evidente que sólo se utilizan aditivos fisiológicamente tolerables.

Como adyuvantes de formulación se utilizan, por ejemplo, portadores sólidos, disolventes, estabilizantes, adyuvantes de "liberación lenta", colorantes y opcionalmente sustancias activas en la superficie (tensioactivos). Entre los portadores y adyuvantes adecuados se incluyen todas las sustancias utilizadas habitualmente. Como adyuvantes, tales como disolventes, portadores sólidos, compuestos activos en superficie, tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos aniónicos y otros adyuvantes en las composiciones utilizadas según la presente invención, debe tenerse en consideración, por ejemplo, los descritos en el documento EP-A-736 252, página 7, línea 51 a página 8, línea 39.

Las composiciones para utilizar en la protección de cultivos y en humanos, animales domésticos y ganado productivo comprenden generalmente de un 0,1 a 99%, especialmente de un 0,1 a un 95% de principio activo y de un 1 a un 99,9%, especialmente de un 5 a un 99,9% de por lo menos un adyuvante sólido o líquido, incluyendo la composición generalmente de un 0 a un 25%, especialmente de un 0,1 a un 20% de tensioactivos (% es el porcentaje en peso en cada caso). Aunque los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final utilizará normalmente formulaciones diluidas que tiene concentraciones considerablemente inferiores de principio activo.

La acción de los compuestos según la presente invención y las composiciones que los comprenden contra plagas animales se puede ampliar significativamente y adaptar a determinadas circunstancias mediante la adición de otros insecticidas, acaricidas o nematocidas. Entre los aditivos adecuados se incluyen, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de principios activos: compuestos organofosforados, nitrofenoles y derivados, formamidinas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados y preparaciones del *Bacilo thuringiensis*.

Entre los ejemplos de elementos acompañantes de mezcla especialmente adecuados se incluyen: azametifos; clorofeninfos; cipermetrina, cipermetrina de cis alto; ciromazina; diafentiuron; diazinona; diclorovos; dicrotofos; diciclanilo; fenoxicarbo; fluazuron; furatiocarbo; isazofos; iodfenfos; quinopreno; lufenuron; metacrifos; metidation; monocrotofos; fosfamidon; profenofos; diofenolano; un compuesto obtenible de la cepa GC91 o de la cepa NCTC11821 del *Bacilo thuringiensis*; pimetrozina; bromopropilato; metopreno; disulfoton; quinalfos; tafluvalinato; tiociclam; tiometon; aldicarbo; azinfosmetilo; benfuracarbo; bifentrina; buprofezin; carbofurano; dibutilaminotio; cartap; clorofluazuron; cloropirifos; clotianidin; ciflutrin; lambda-cihalotrina; alfa-cipermetrina; zeta-cipermetrina; deltametrina; diflubenzuron; endosulfano; etiofencarbo; fenitrotion; fenobucarbo; fenvalerato; formotion; metiocarbo; heptenofos; imidacloprido; isoprocarbo; metamidofos; metomilo; mevinfos; paration; paration-metilo; fosalona; pirimicarbo; propoxur; teflubenzuron; terbufos; triazamato; fenobucarbo; tebufenozida; fipronilo; beta-ciflutrin; silafluofeno; fenpiroximato; piridaben; piridalilo; fenazaquin; piriproxifeno; pirimidifeno; nitenpiram; acetamiprido; emamectina; emamectina-benzoato; espinosad; un extracto de planta que es activo contra insectos; una preparación que comprende nemátodos y es activa contra insectos; una preparación obtenible del *Bacilo subtilis*; una preparación que comprende hongos y es activa contra insectos; una preparación que comprende virus y es activa contra insectos; clorofenapiro; acefato; acrinatrina; alanicarbo; alfametrina; amitraz; AZ 60541; azinfos A; azinfos M; azociclotina; bendiocarbo; bensultap; beta-ciflutrina; brofenprox; bromofos A; bufencarbo; butocarboxina; butilpiridaben; cadusafos; carbarilo; carbofenotion; cloetocarbo; cloretoxifos; cloromefos; cis-resmetrina; clocitrina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina; cihexatina; demeton M; demeton S; demeton-S-metilo; diclofention; diclifos; dietion; dimetoato; dimetilvinfos; dio-xation; edifenfos; esfenvalerato; etion; etofenprox; etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido de fenbutatina; fenotiocarbo; fenpropatrina; fenpirad; fention; fluazinam; flucicloخور; flucitrinato; flufenoxuron; flufenprox; fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumuron; hexitiazox; flonicamido; iprobenfos; isofenfos; isoxation; ivermectina; malation; mecarbam; mesulfenfos; metaldehído; metolcarbo; milbemectina; moxidectina; naled; NC 184; nitiazina; ometoato; oxamilo; oxidemeton M; oxideprofos; permetrina; fentoato; forato; fosmet; foxim; pirimifos M; pirimifos E; prome-carbo; propafos; protiofos; protoato; piraclifos; piradafention; piresmetrina; piretrum; tebufenozida; salition; sebu-fos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirado; tebupirimfos; teflutrina; temefos; terbam; tetraclorovinfos; tiacloprido; tiafe-nox; tiametoxam; tiodicarbo; tiofanox; tionazina; turingiensin; tralometrina; triarateno; triazofos; triazuron; triclorfon; triflumuron; trimetacarbo; vamidotion; xililcarbo; etoxazola; zetametrina; indoxacarbo; metoxifeno-zida; bifenazato; XMC (3,5-xilil metilcarbamato); o el hongo patógeno *Metarhizium anisopliae*.

Los productos preferidos de protección de cultivos tienen especialmente las siguientes composiciones (% es el porcentaje en peso):

ES 2 280 022 T3

Concentrados emulsionantes:

- Principio activo: 1 a 90%, preferentemente 5 a 20%
- 5 Tensioactivo: 1 a 30%, preferentemente 10 a 20%
- Disolvente: 5 a 98%, preferentemente 70 a 85%

Partículas:

- 10 Principio activo: 0,1 a 10%, preferentemente 0,1 a 1%
- Portador sólido: 99,9 a 90%, preferentemente 99,9 a 99%

Concentrados en suspensión:

- 15 Principio activo: 5 a 75%, preferentemente 10 a 50%
- 20 Agua: 94 a 24%, preferentemente 88 a 30%
- Tensioactivo: 1 a 40%, preferentemente 2 a 30%

Polvos humectables:

- 25 Principio activo: 0,5 a 90%, preferentemente 1 a 80%
- Tensioactivo: 0,5 a 20%, preferentemente 1 a 15%
- 30 Portador sólido: 5 a 99%, preferentemente 15 a 98%

Gránulos:

- 35 Principio activo: 0,5 a 30%, preferentemente 3 a 15%
- Portador sólido: 99,5 a 70%, preferentemente 97 a 85%

40 Las composiciones según la presente invención también pueden comprender adyuvantes sólidos o líquidos adicionales, tales como estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de canola o aceite de soja epoxidados), antiespumantes, por ejemplo, aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o fijadores, así como fertilizantes u otros principios activos para obtener efectos especiales, por ejemplo, acaricidas, bactericidas, fungicidas, nematocidas, moluscidas o herbicidas selectivos.

45 Los productos de protección de cultivos según la presente invención se preparan de una manera conocida, en ausencia de adyuvantes, por ejemplo, mediante molienda, tamizado y/o compresión de un principio activo o mezcla de principios activos sólidos, por ejemplo, hasta un cierto tamaño de partícula, y en presencia de por lo menos un adyuvante, por ejemplo mediante la mezcla íntima y/o la molienda del principio activo o mezcla de principios activos con el adyuvante o adyuvantes. La presente invención se refiere asimismo a los procesos para la preparación de las composiciones según la presente invención y a la utilización de los compuestos de fórmula (I) en la preparación de estas composiciones.

50 La presente invención se refiere también a los procedimientos de aplicación de los productos de protección de cultivos, es decir, a los procedimientos para el control de plagas del tipo mencionado, tal como pulverización, atomización, espolvoreo, recubrimiento, aderezo ("dressing"), dispersión o vertido, que se seleccionan según los objetivos pretendidos y las circunstancias generales, y a la utilización de las composiciones para el control de plagas del tipo mencionado. Los intervalos habituales de concentración están entre 0,1 y 1000 ppm, preferiblemente entre 0,1 y 500 ppm de principio activo. Los valores de aplicación por hectárea están generalmente entre 1 y 2000 g de principio activo por hectárea, especialmente entre 10 y 1000 g/ha, preferiblemente entre 20 y 600 g/ha, más específicamente entre 20 y 600 g/ha.

60 Un procedimiento preferido de aplicación en el área de protección del cultivo es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo la frecuencia y velocidad de aplicación dependientes del riesgo de infestación por la plaga en cuestión. Sin embargo, el principio activo también puede penetrar en las plantas a través de las raíces (acción sistémica) cuando el locus de las plantas se impregna de una formulación líquida o cuando el principio activo se incorpora en forma sólida en el locus de las plantas, por ejemplo en la tierra, por ejemplo, en forma granular (aplicación en la tierra). En el caso de cultivos de arrozales, dichos gránulos se pueden aplicar en cantidades dosificadas a campos de arroz inundados.

Los productos de protección de cultivos según la presente invención también son adecuados para proteger el material de propagación de la planta, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o esquejes de plantas, incluyendo material de propagación de plantas modificadas genéticamente, contra plagas animales. El material de propagación se puede tratar con la composición antes de la plantación: las semillas, por ejemplo, se pueden aderezar antes de ser sembradas. Los principios activos según la presente invención también se pueden aplicar a granos (recubrimiento), o mediante impregnación de las semillas en una formulación líquida o mediante su recubrimiento con una formulación sólida. La composición también se puede aplicar al lugar de plantación donde se está plantando el material de propagación, por ejemplo, en el surco para las semillas durante el sembrado. La presente invención también se refiere a dichos procedimientos de tratamiento del material de propagación de plantas y al material de propagación de plantas tratado de esta manera.

Ejemplos de preparación

Ejemplo A1.1

4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1

Se disuelven 11,9 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-imino)-avermectina B1 en 36 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 4,5 ml de ácido píválico y 0,5 ml de agua, seguido de 2,1 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añaden 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1.

Ejemplo A1.2

4''-desoxi-4''-(R)-(N-metoxi-amino)-avermectina B1

Se disuelven 8 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metoxi-imino)-avermectina B1 en 20 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 1,9 ml de ácido píválico y 0,4 ml de agua, seguido de 0,73 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añaden 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metoxi-amino)-avermectina B1.

Ejemplo A1.3

4''-desoxi-4''-(R)-(N-metoxicarboniloxi-amino)-avermectina B1

Se disuelven 4,4 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. Se añaden 0,47 g de cloroformiato de metilo y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metoxicarboniloxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.3) y 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-metoxicarbonil-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A2.7).

Ejemplo A1.4

4''-desoxi-4''-(R)-(N-fenilaminocarboniloxi-amino)-avermectina B1

Se disuelven 4,4 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en 30 ml de acetato de etilo. Se añaden 0,72 g de fenilisocionato y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se destila el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-fenilaminocarboniloxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.4) y 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-fenilaminocarbonil-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A2.8).

Ejemplo A2.1

4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-metil-amino)-avermectina B1

Se disuelven 3,6 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.1) en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 0,28 g de cianoborohidruro sódico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se extrae con bicarbonato sódico acuoso (1 mol/l) y acetato de etilo. Se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-metil-amino)-avermectina B1.

ES 2 280 022 T3

Ejemplo A2.2

4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-etil-amino)-avermectina B1

- 5 Se disuelven 4,5 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.1) en 80 ml de tetrahydrofurano. Se añaden 6,7 ml de bromuro de metilmagnesio (3 mol/l de solución en dietiléter) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se extrae con cloruro amónico acuoso saturado y acetato de etilo. Se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-
10 (N-hidroxi-N-etil-amino)-avermectina B1.

Ejemplo A2.3

4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-isopropil-amino)-avermectina B1

- 15 Se disuelven 4,3 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-etiliden-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.2) en 50 ml de tetrahydrofurano. Se añaden 5 ml de bromuro de metilmagnesio (3 mol/l de solución en dietiléter) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla se extrae con cloruro amónico acuoso saturado y acetato de etilo. Se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes.
20 El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-isopropil-amino)-avermectina B1.

Ejemplo A2.4

- 25 *4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-bencil-amino)-avermectina B1*

- Se disuelven 2,7 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. A continuación, se añaden 5,2 g de bromuro de bencilo y la mezcla se agita a 60°C durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las fases
30 se separan; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-bencil-amino)-avermectina B1.

Ejemplo A2.5

- 35 *4''-desoxi-4''-(R)-[N-hidroxi-N-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-avermectina B1*

- Se disuelven 4,5 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en 10 ml de acrilato de etilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se destila el disolvente. El residuo
40 se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-[N-hidroxi-N-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-avermectina B1.

Ejemplo A2.6

- 45 *4''-desoxi-4''-(R)-[N-hidroxi-N-(4-hidroxi-4-metil-2-pentin-1-il)-amino]-avermectina B1*

- Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0,46 g de 2-metil-3-butin-2-ol y 1,4 g de N-etil-N,N-diisopropilamina en 100 ml de diclorometano. A continuación, se añaden 1,8 g de trifluorometanosulfonato de zinc, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añade una solución de 4,5 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.1) en 100 ml de tolueno. Posteriormente, se destila la mayoría de diclorometano, y la solución restante se agita a 70°C durante 14 horas. A continuación, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se extrae con bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-[N-hidroxi-N-(4-hidroxi-4-metil-2-pentin-1-il)-amino]-avermectina B1.
55

Ejemplo A2.7

- 60 *4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-metoxicarbonil-amino)-avermectina B1*

El compuesto se obtiene mediante el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo A1.3.

Ejemplo A2.8

- 65 *4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-N-fenilaminocarbonil-amino)-avermectina B1*

El compuesto se obtiene mediante el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo A1.4.

ES 2 280 022 T3

Ejemplo A3.1

4''-desoxi-4''-(R)-(5-hidroxi metil-isoxazolidin-2-il)-avermectina B1

5 Se disuelven 4,5 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.1) y 4,4 ml de 2-propen-1-ol en 150 ml de tolueno. La mezcla se agita a 80°C durante 14 horas. A continuación, el disolvente se destila. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(5-hidroxi metil-isoxazolidin-2-il)-avermectina B1.

10 Ejemplo A3.2

4''-desoxi-4''-(R)-(4,5-bis-etoxicarbonil-3H-isoxazol-2-il)-avermectina B1

15 Se disuelven 4,5 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A7.1) en 60 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se enfría hasta 0°C, a continuación se añaden 0,9 ml del éster dietílico del ácido 2-butindioico y la mezcla se agita a 0°C durante 3 horas. A continuación, el disolvente se destila y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(4,5-bis-etoxicarbonil-3H-isoxazol-2-il)-avermectina B1.

20 Ejemplo A4.1

4''-desoxi-4''-(S)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1

25 Se disuelven 7,7 g de 4''-desoxi-4''-(S)-(N-cianometilen-amino)-avermectina-N-óxido B1 (Ejemplo A8.1) en 50 ml de metanol. Se añaden 2,8 g de clorhidrato de hidroxilamina y 3,6 g de bicarbonato sódico, y la mezcla se agita a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se destila el disolvente, y el residuo se extrae con bicarbonato sódico acuoso (1 mol/l) y acetato de etilo. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(S)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1.

30

Ejemplo A5.1

4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-22,23-dihidro-avermectina B1

35 Se disuelven 4,8 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-imino)-22,23-dihidro-avermectina B1 en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 1,8 ml de ácido pivalico y 0,2 ml de agua, seguido de 0,9 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añaden 15 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-22,23-dihidro-avermectina B1.

40

Ejemplo A6.1

Monosacárido de 4'-desoxi-4'-(R)-(N-hidroxi-amino)-22,23-dihidro-avermectina B1

45

Se disuelven 10 g de monosacárido de 4'-desoxi-4'-(R)-(N-hidroxi-imino)-avermectina B1 en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 4,5 ml de ácido pivalico y 0,5 ml de agua, seguido de 2,6 g de cianoborohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, se añaden 40 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrae con acetato de etilo. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo monosacárido de 4'-desoxi-4'-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1.

50

Ejemplo A7.1

4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1

55 Se disuelven 8,9 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en 50 ml de acetato de etilo, se añaden 70 ml de formaldehído acuoso y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destilan los disolventes. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-metilen-amino)-avermectina-N-óxido B1.

60

Ejemplo A7.2

4''-desoxi-4''-(R)-(N-etiliden-amino)-avermectina-N-óxido B1

65 Se disuelven 8,9 g de 4''-desoxi-4''-(R)-(N-hidroxi-amino)-avermectina B1 (Ejemplo A1.1) en 50 ml de acetaldehído y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se destila el disolvente. El residuo

ES 2 280 022 T3


se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(R)-(N-etiliden-amino)-avermectina-N-óxido B1.

Ejemplo A8.1

5

4''-desoxi-4''-(S)-(N-cianometilen-amino)-avermectina-N-óxido B1

Se disuelven 3 g de 4''-desoxi-4''-(S)-(N-cianometil-amino)-avermectina B1 en 20 ml de diclorometano, se añaden 1,6 g de ácido 3-cloroperbenzoico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añaden 20 ml de bicarbonato sódico acuoso (1 mol/l) y, tras la extracción, se separan las fases; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se destila el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo, produciendo 4''-desoxi-4''-(S)-(N-cianometilen-amino)-avermectina-N-óxido B1.

De forma similar a la preparación de los ejemplos anteriores, también es posible preparar los compuestos indicados en las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48. En las Tablas, el símbolo  indica el enlace a través del cual el radical en cuestión está unido al átomo de N, O o C del esqueleto.

Dado que en la mayoría de los casos los compuestos están presentes como mezclas de derivados de la avermectina B1a y B1b, la caracterización mediante datos físicos habituales, tales como el punto de fusión o el índice de refracción, tiene poco sentido. Por esta razón, los compuestos se caracterizan mediante los tiempos de retención que se determinan en un análisis por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). En la presente, el término B1a se refiere al principal componente en el que R₁ es sec-butilo, con un contenido de habitualmente más de un 80%. B1b indica el menor componente en el que R₁ es isopropilo. Cuando se proporcionan los dos tiempos de retención para los derivados B1a y B1b, los compuestos son mezclas de diastereómeros que se pueden separar cromatográficamente. En el caso de compuestos en los que se proporciona un tiempo de retención sólo en la columna B1a o sólo en la columna B1b, el componente B1a o B1b puro, respectivamente, se puede obtener durante el tratamiento final. Las estructuras correctas de los componentes B1a y B1b se asignan mediante espectrometría de masas.

El siguiente procedimiento se utiliza para el análisis por HPLC.

30

Condiciones de gradiente de HPLC			
Disolvente A:	0,01% de ácido trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01% de ácido trifluoroacético en CH ₃ N		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Velocidad de flujo [µl/min]
0	80	20	500
0,1	50	50	500
10	5	95	500
15	0	100	500
17	0	100	500
17,1	80	20	500
22	80	20	500
Tipo de columna	YMC-Pack ODS-AQ		
Longitud de columna	125 mm		
Diámetro interno de columna	2 mm		
Temperatura	40°C		

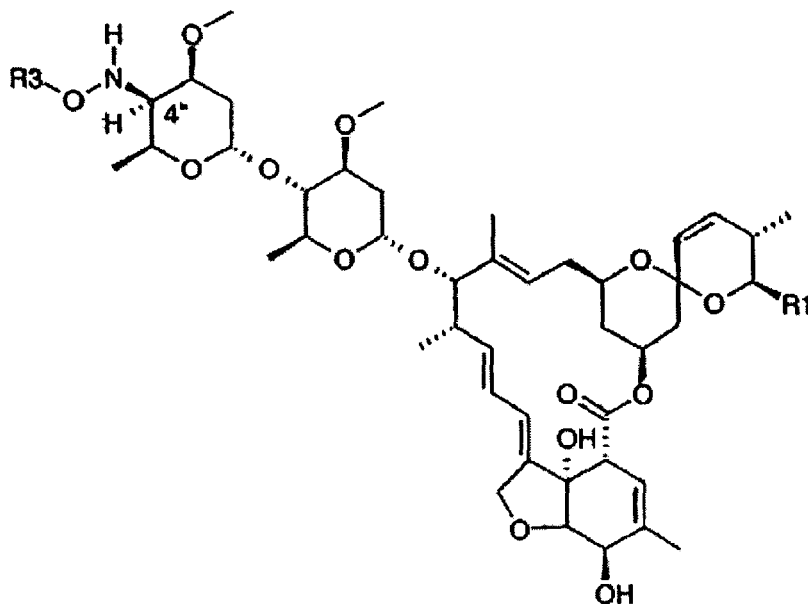
65

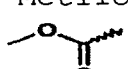
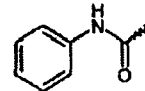
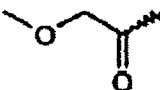
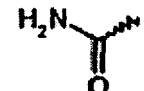
ES 2 280 022 T3

La columna YMC-Pack ODS-AQ utilizada para la cromatografía de los compuestos está fabricada por YMC, Alte Raesfelderstrasse 6, 46514 Schermbeck, Alemania

TABLA A1

Compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo

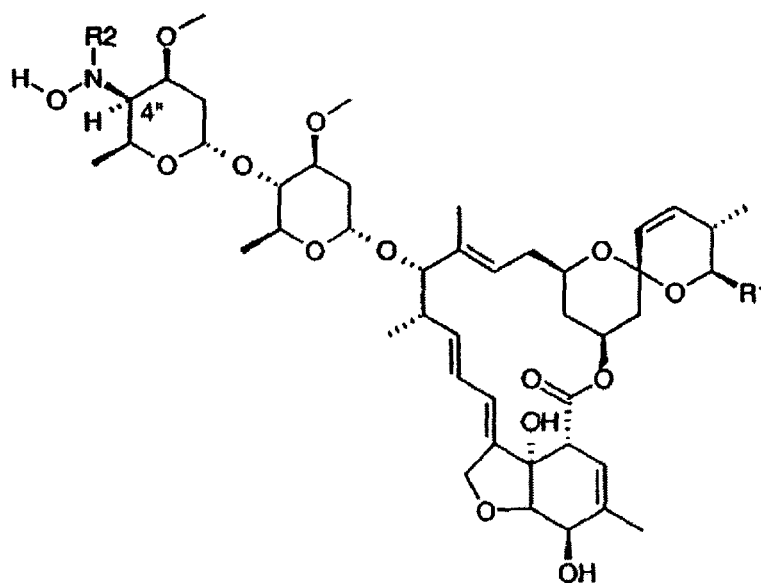


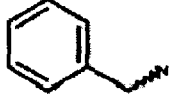
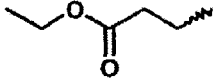
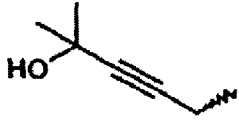
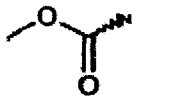
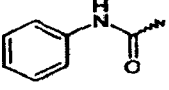
No.	R ₃	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
A1.1	H	5,10	4,76
A1.2	Metilo	9,16	8,44
A1.3		9,54	8,66
A1.4		11,18	
A1.5	Etilo	9,50	8,85
A1.6	CH ₂ =CH-CH ₂ -	10,41	9,73
A1.7		9,18	8,58
A1.8	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	5,39	
A1.9		8,16	7,47

ES 2 280 022 T3

TABLA A2

Compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo



No.	R ₃	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
A2.1	Metilo	6,59	6,19
A2.2	Etilo	5,65	5,18
A2.3	Iso-propilo	5,66	5,01
A2.4		9,55	9,12
A2.5		10,14	9,50
A2.6		7,10	6,52
A2.7		7,90	7,28
A2.8		9,50	
A2.9	CH ₂ =CH-CH ₂ -	6,38	5,89
A2.10	n-propilo	6,03	5,55
A2.11	n-butilo	6,44	5,92

ES 2 280 022 T3

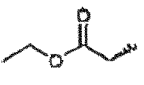

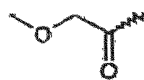
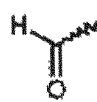
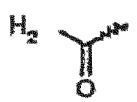
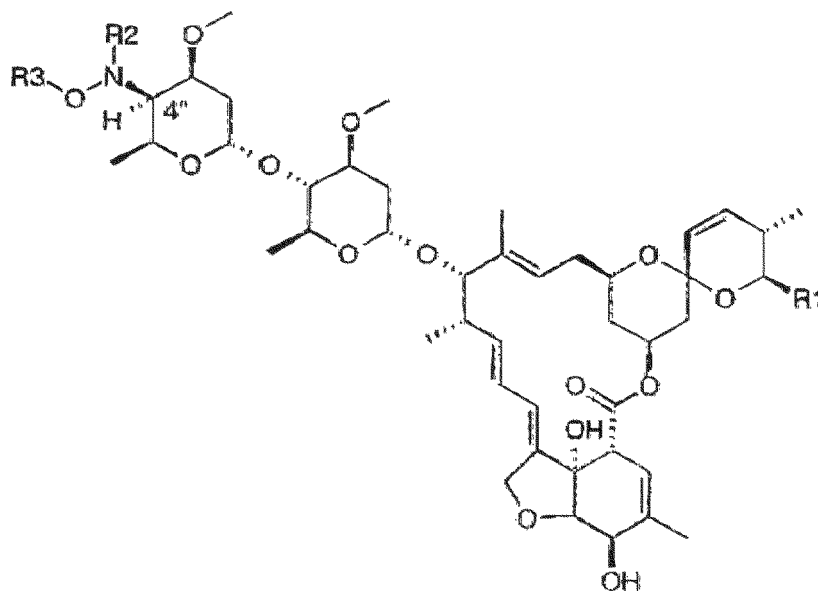
No.	R ₃	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
A2.12		9,35	8,73
A2.13		9,30	8,75
A2.14		9,09	
A2.15	CH=C-CH ₂ -	8,66	8,01
A2.16	n-pentilo	7,02	6,45
A2.17		10,35	9,55
A2.18		6,88	

TABLA A3

Compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es sec-butilo B1a) o isopropilo



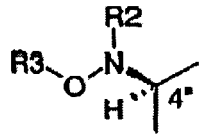
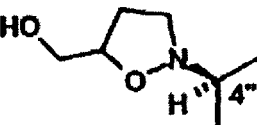
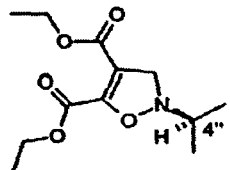
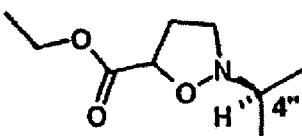
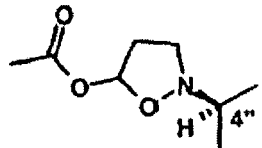
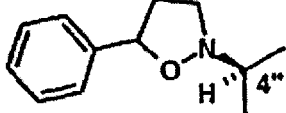
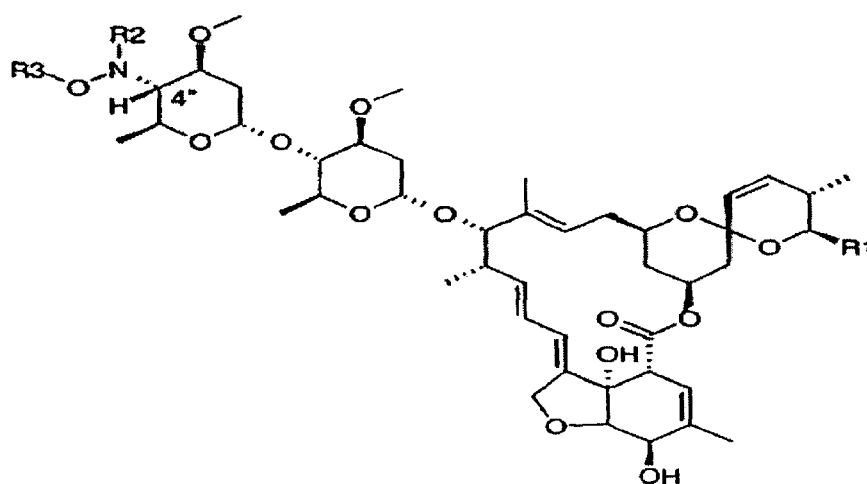
No.		Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
A3.1		5,53/5,42	5,12/5,07
A3.2		11,07	
A3.3		9,47/8,87	
A3.4		9,40/9,10	
A3.5		8,48/8,27	

TABLA A4

Compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo

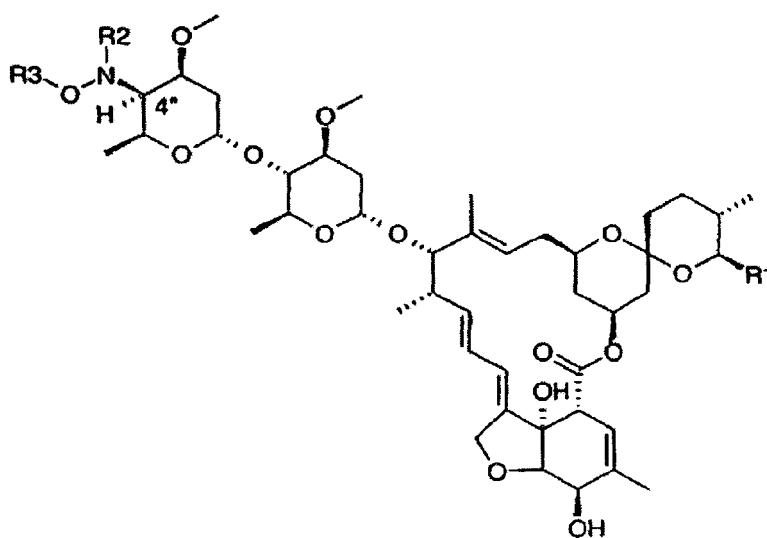


ES 2 280 022 T3

No.	R ₂	R ₃	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
A4.1	H	H	5,23	
A4.2	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	5,68	

TABLA A5

Compuestos de fórmula (I), en la que A es A1, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂- y R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b)

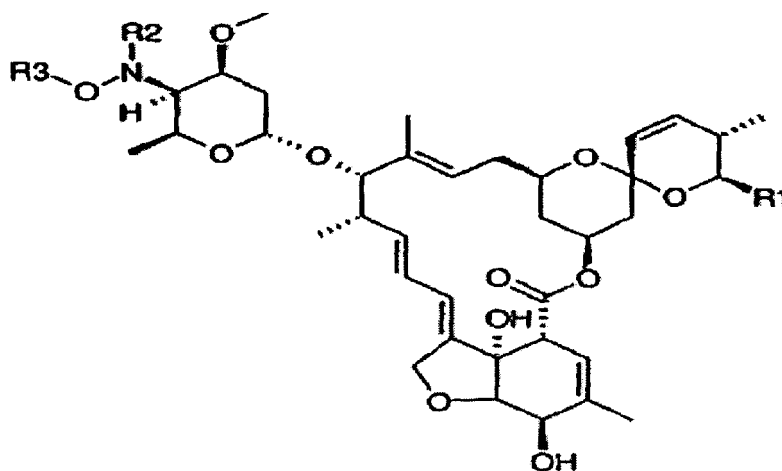


No.	R ₂	R ₃	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
A5.1	H	H	6,93	6,45
A5.2		H	12,12	11,47

ES 2 280 022 T3

TABLA A6

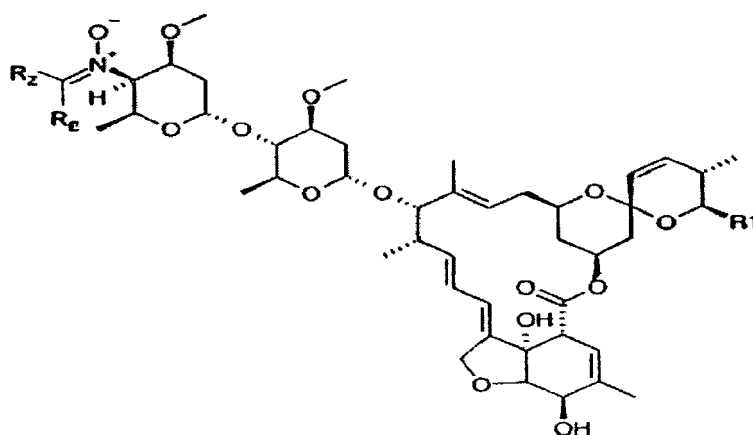
Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo



No.	R ₂	R ₃	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
A6.1	H	H	4,96	
A6.2	H	H	6,93	6,45
A6.3		H	12,12	11,47

TABLA A7

Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es sec-butilo B1a) o isopropilo



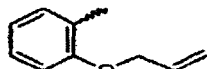
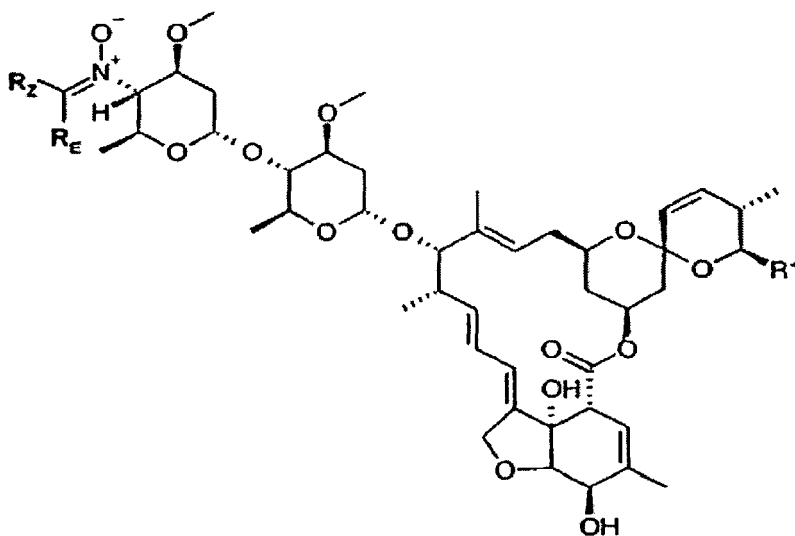
No.	R _Z	R _E	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
A7.1	H	H		
A7.2	metilo	H	7,31	6,62
A7.3	etilo	H	8,16	
A7.4	iso-propilo	H	8,70	8,05
A7.5	fenilo	H	11,58	10,78
A7.6	CN	H	9,45	9,05
A7.7	n-butilo	H	9,12	8,37
A7.8		H	10,47	9,81

TABLA A8

Compuestos de fórmula (I), en la que R₁ es sec-butilo o isopropilo



No.	R _Z	R _E	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
A8.1	CN	H	10,01	

ES 2 280 022 T3

TABLA B

Compuestos de fórmula (I) y (II), en la que U es $-N(R_2)OR_3$ y R_2 y R_3 tienen los siguientes significados

5

10

15

20

25

30

35

40

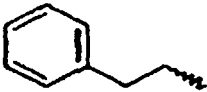
45

50

55

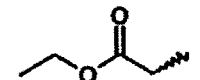
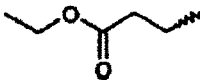


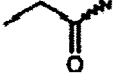
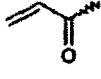
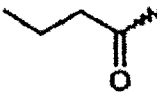
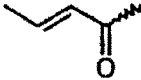
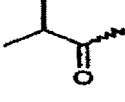
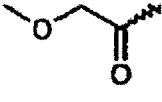
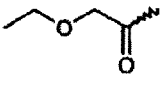
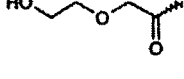
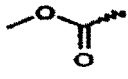
60

65

No.	R_2	R_3
B1.1	metilo	
B1.2	etilo	H
B1.3	n-propilo	H
B1.4	iso-propilo	H
B1.5	n-butilo	H
B1.6	s-butilo	H
B1.7	iso-butilo	H
B1.8	t-butilo	H
B1.9	$CH_2=CH-CH_2-$	H
B1.10	$CH_3-CH=CH-CH_2-$	H
B1.11	$HO-CH_2-CH_2-$	H
B1.12	fenilo	H
B1.13	bencilo	H
B1.14		H

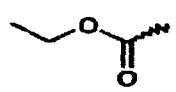
ES 2 280 022 T3

TABLA B (continuación)

5	No.	R ₂	R ₃
10	B1.15		H
15	B1.16		H
20	B1.17		H
25	B1.18		H
30	B1.19		H
35	B1.20		H
40	B1.21		H
45	B1.22		H
50	B1.23		H
55	B1.24		H
60	B1.25		H
65	B1.26		H
	B1.27	benzoílo	H
	B1.28		H

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

B1.29



H

(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.30		H
B1.31		H
B1.32		H
B1.33		H
B1.34	-CN	H
B1.35	H	metilo
B1.36	etilo	metilo
B1.37	CH ₂ =CH-CH ₂ -	metilo
B1.38	fenilo	metilo
B1.39	bencilo	metilo
B1.40		metilo
B1.41		metilo
B1.42		metilo
B1.43		metilo
B1.44		metilo
B1.45		metilo

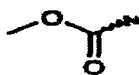
ES 2 280 022 T3

B1.46

benzoílo

metilo

B1.47



metilo

(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.48		metilo
B1.49		metilo
B1.50	H	metilo
B1.51	H	etilo
B1.52	H	n-propilo
B1.53	H	iso-propilo
B1.54	H	n-butilo
B1.55	H	s-butilo
B1.56	H	iso-butilo
B1.57	H	t-butilo
B1.58	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -
B1.59	H	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -
B1.60	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -
B1.61	H	fenilo
B1.62	H	bencilo
B1.63	H	
B1.64	H	
B1.65	H	
B1.66	H	
B1.67	H	

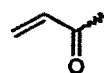
B1.68

H

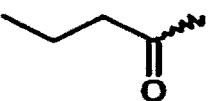
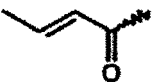

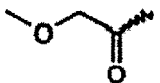

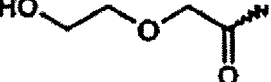
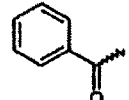
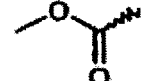

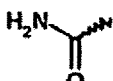
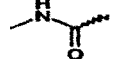
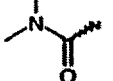


B1.69

H



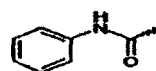
(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.70	H	
B1.71	H	
B1.72	H	
B1.73	H	
B1.74	H	
B1.75	H	
B1.76	H	
B1.77	H	
B1.78	H	
B1.79	H	
B1.80	H	
B1.81	H	

ES 2 280 022 T3

B1.82

H



B1.83

H

-CN

B1.84

metilo

H

(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.85	metilo	Etilo
B1.86	metilo	CH ₂ =CH-CH ₂
B1.87	metilo	fenilo
B1.88	metilo	Bencilo
B1.89	metilo	
B1.90	metilo	
B1.91	metilo	
B1.92	metilo	
B1.93	metilo	
B1.94	metilo	
B1.95	metilo	benzoilo
B1.96	metilo	
B1.97	metilo	
B1.98	metilo	

ES 2 280 022 T3

5	B1.99	metilo	-CN
	B1.100	metilo	metilo
	B1.101	etilo	etilo
	B1.102	etilo	CH ₂ =CH-CH ₂ -
10			
	B1.103	etilo	

(continuación)

20	No.	R ₂	R ₃
25	B1.104	etilo	
	B1.105	etilo	
30	B1.106	etilo	
35	B1.107	etilo	-CN
	B1.108	CH ₂ =CH-CH ₂ -	etilo
40			
	B1.109		etilo
45	B1.110		etilo
	B1.111		etilo
50			
	B1.112		etilo
55	B1.113	-CH	etilo
	B1.114	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -
60			

65

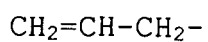
ES 2 280 022 T3

5

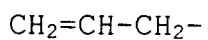
10

15

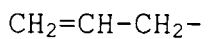
B1.115



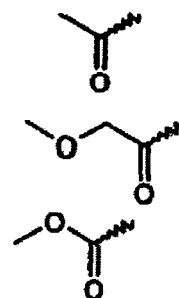
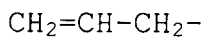
B1.116



B1.117



B1.118



(continuación)

20

25

30

35

40

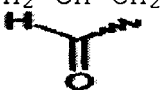

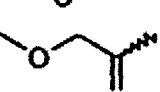
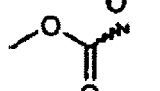
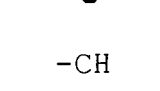
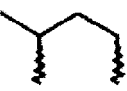
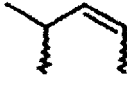
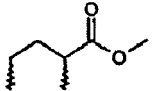
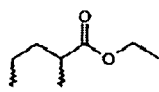
45

50

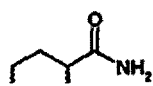
55

60

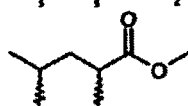
65

No.	R ₂	R ₃
B1.119	$CH_2=CH-CH_2-$ 	-CN $CH_2=CH-CH_2-$
B1.120		$CH_2=CH-CH_2-$
B1.121		$CH_2=CH-CH_2-$
B1.122		$CH_2=CH-CH_2-$
B1.123		$CH_2=CH-CH_2-$
B1.124	-CH	$CH_2=CH-CH_2-$
B1.125	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
B1.126	-CH ₂ -CH=CH-	-CH ₂ -CH=CH-
B1.127		
B1.128		
B1.129		
B1.130		

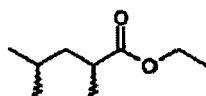
B1.131



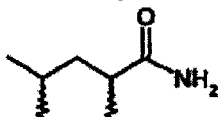
B1.132



B1.133



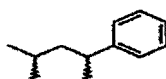
B1.134



(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.135		
B1.136		
B1.137		
B1.138		
B1.139		
B1.140		
B1.141		
B1.142		
B1.143		

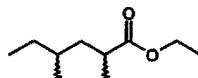
B1.144



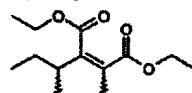
B1.145



B1.146



B1.147



B1.148



(continuación)

No.	R ₂	R ₃
B1.149		
B1.150		
B1.151		
B1.152		
B1.153		
B1.154		
B1.155		
B1.156		
B1.157		

B1.158

B1.159

B1.160

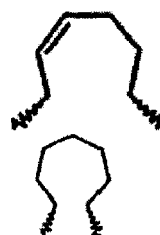
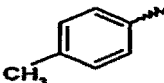
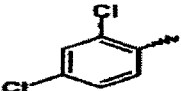
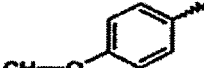
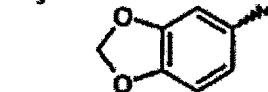


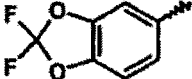
TABLA C

Compuestos de fórmula (I), en la que U es $-N^+(O^-)=C(R_E)R_Z$ y R_E y R_Z tienen los siguientes significados


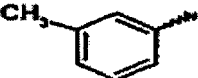
	R_E	R_Z
C1.1	H	H
C1.2	metilo	H
C1.3	etilo	H
C1.4	n-propilo	H
C1.5	iso-propilo	H
C1.6	n-butilo	H
C1.7	s-butilo	H
C1.8	iso-butilo	
C1.9	t-butilo	H
C1.10	$CH_2=CH-CH_2-$	H
C1.11	$CH_3-CH=CH-CH_2-$	H
C1.12	fenilo	H
		H
C1.13		H
C1.14		H

5	C1.15		H
	C1.16	4-F-fenilo	H
	C1.17	4-Cl-fenilo	H
10	C1.18		H
	C1.19	4-Br-fenilo	H
15	C1.20		H
20	C1.21		H

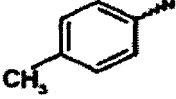
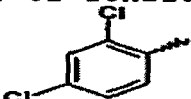
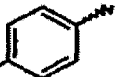

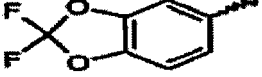
(continuación)

25		R _E	R _Z
30	C1.22		H
	C1.23	CN	H
35	C1.24	CF ₃	H
	C1.25	CCl ₃ -	H
	C1.26	CF ₃ -CH ₂ -	H
40	C1.27	CF ₃ -CF ₂ -	H
	C1.28	CO ₂ -CH ₃	H
	C1.29	CO ₂ -C ₂ H ₅	H
45	C1.30	HO-CH ₂ -	H
	C1.31	CO-NH ₂	H
	C1.32	CO-NH-CH ₃	H
50	C1.33	CO-N(CH ₃) ₂	H
	C1.34	CH ₃ -O-CH ₂ -	H
55	C1.35	C ₂ H ₅ -O-CH ₂	H
	C1.36	H	metilo
	C1.37	metilo	metilo
60	C1.38	etilo	metilo
	C1.39	n-propilo	metilo
65	C1.40	iso-propilo	metilo

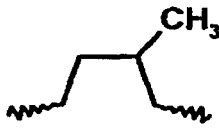

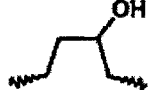
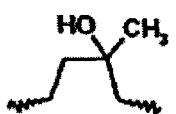

ES 2 280 022 T3

5	C1.41	n-butilo	metilo
	C1.42	s-butilo	metilo
	C1.43	iso-butilo	metilo
	C1.44	t-butilo	metilo
10	C1.45	CH ₂ =CH-CH ₂ -	metilo
	C1.46	CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -	metilo
	C1.47	fenilo	metilo
15			metilo
	C1.48		
20	C1.49		metilo

(continuación)

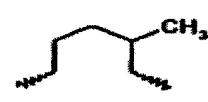
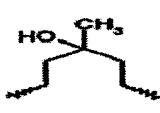
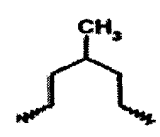
25		R _E	R _Z
30	C1.50		metilo
	C1.51	4-F-fenilo	metilo
35	C1.52	4-Cl-fenilo	metilo
	C1.53		metilo
40	C1.54	4-Br-fenilo	metilo
	C1.55		metilo
45	C1.56		metilo
	C1.57		metilo
50	C1.58	CN	metilo
	C1.59	CF ₃ -	metilo
55	C1.60	CCl ₃ -	metilo
	C1.61	CF ₃ -CH ₂ -	metilo
	C1.62	CF ₃ -CF ₂ -	metilo
60	C1.63	CO ₂ -CH ₃	metilo
	C1.64	CO ₂ -C ₂ H ₅	metilo
65	C1.65	HO-CH ₂ -	metilo

ES 2 280 022 T3

	C1.66	CO-NH ₂	metilo
5	C1.67	CO-NH-CH ₃	metilo
	C1.68	CO-N(CH ₃) ₂	metilo
	C1.69	CH ₃ -O-CH ₂ -	metilo
10	C1.70	C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -	metilo
	C1.71	CN	CN
	C1.72	CF ₃ -	CF ₃ -
15	C1.73	CCl ₃ -	CCl ₃ -
	C1.74	CN	CN
	C1.75	CO ₂ -CH ₃	CO ₂ -CH ₃
20	C1.76	CO ₂ -C ₂ H ₅	CO ₂ -C ₂ H ₅
	(continuación)		
		R _E	R _Z
25			
	C1.77	CO ₂ -C ₂ H ₅	CN
30	C1.78	CN	CO ₂ -C ₂ H ₅
	C1.79	fenilo	CF ₃ -
	C1.80	fenilo	CN
35	C1.81	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
	C1.82	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
40			
	C1.83		
45			
	C1.84		
50			
	C1.85		
55			
	C1.86		
60			
	C1.87		
65			

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

C1.88
C1.89
C1.90



(continuación)

No.	R _E	R _Z
C1.91		
C1.92		
C1.93		
C1.94		
C1.95		
C1.96		
C1.97		
C1.98		
C1.99		

C1.100



5

10 Tabla Z1: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es sec-butilo o isopropilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

15 Tabla Z2: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

20 Tabla Z3: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

25 Tabla Z4: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

30 Tabla Z5: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

35 Tabla Z6: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

40 Tabla Z7: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

45 Tabla Z8: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

50 Tabla Z9: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

55 Tabla Z10: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

60 Tabla Z11: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

65 Tabla Z12: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

70 Tabla Z13: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

75 Tabla Z14: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

80 Tabla Z15: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

ES 2 280 022 T3

Tabla Z16: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

5 Tabla Z17: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

10 Tabla Z18: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

15 Tabla Z19: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 1, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

20 Tabla Z20: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 1, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

Tabla Z21: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

25 Tabla Z22: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es 1-methyl-butyl y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

30 Tabla Z23: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

35 Tabla Z24: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

Tabla Z25: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

40 Tabla Z26: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es sec-butilo (B1a) or isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

45 Tabla Z27: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

50 Tabla Z28: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

55 Tabla Z29: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

Tabla Z30: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

60 Tabla Z31: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

65 Tabla Z32: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.

ES 2 280 022 T3

- Tabla Z33: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 5 Tabla Z34: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 10 Tabla Z35: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 15 Tabla Z36: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 20 Tabla Z37: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 25 Tabla Z38: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 30 Tabla Z39: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 35 Tabla Z40: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es ciclohexilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 40 Tabla Z41: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 45 Tabla Z42: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 50 Tabla Z43: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 55 Tabla Z44: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 1, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 60 Tabla Z45: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 65 Tabla Z46: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH=CH-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 70 Tabla Z47: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es E, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 75 Tabla Z48: Compuesto de fórmula (II) en la que la configuración del enlace C=N en la posición ε es Z, G es t-butil-dimetilsililo, n es 0, X-Y es -CH₂-CH₂-, R₁ es 1-metil-butilo y R₃ para cada compuesto corresponde a una línea B1.1 a B1.160 de la Tabla B.
- 80 Tabla Z49: Compuesto de fórmula (III) en la que la configuración de la posición ε es (R), G es H, n es 1, X-Y es -CH=CH-, R₁ es sec-butilo (B1a) o isopropilo (B1b) y la combinación de R_Z y R_E para cada compuesto corresponde a una línea C1.1 a C1.100 de la Tabla C.

ES 2 280 022 T3

Tabla 46: Compuesto de fórmula (Ia) en la que la configuración de la posición ε es (R), G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}=\text{CH}-$, R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_Z y R_E para cada compuesto corresponde a una línea C1.1 a C1.160 de la Tabla C.

5 Tabla 47: Compuesto de fórmula (Ia) en la que la configuración de la posición ε es (S), G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_Z y R_E para cada compuesto corresponde a una línea C1.1 a C1.160 de la Tabla C.

10 Tabla 48: Compuesto de fórmula (Ia) en la que la configuración de la posición ε es (R), G es H, n es 0, X-Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_Z y R_E para cada compuesto corresponde a una línea C1.1 a C1.160 de la Tabla C.

Ejemplos de formulación para usar en la protección de cultivos (% es el porcentaje en peso)

15	Ejemplo F1: Concentrados en emulsión	a)	b)	c)
20	Compuesto activo	25%	40%	50%
	Dodecilmencenosulfonato cálcico	5%	8%	6%
	Polietilenglicol éter de aceite	5%	-	-
25	ricino (36 mol de EO)			
	Polietilenglicol éter de	-	12%	4%
	tributilfenol (30 mol de EO)			
30	Ciclohexanona	-	15%	20%
	Mezcla de xilenos	65%	25%	20%

35 La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos produce un concentrado en emulsión que, mediante dilución con agua, permite obtener emulsiones de la concentración deseada.

40	Ejemplo F2: Soluciones	a)	b)	c)	d)
	Compuesto activo	80%	10%	5%	95%
	Monometil éter de etilenglicol	-	20%	-	-
	Polietilenglicol (PM 40)	-	70%	-	-
45	N-metil-2-pirrolidona	20%	-	-	-
	Aceite de coco epoxidado	-	-	1%	5%
50	Éter de petróleo (intervalo de ebullición: 160-190°)	-	-	94%	-

55 La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos produce una solución adecuada para su utilización en forma de microgotas.

60	Ejemplo F3: Gránulos	a)	b)	c)	d)
	Compuesto activo	5%	10%	8%	21%
	Caolín	94%	-	79%	54%
	Ácido silícico finamente	1%	-	13%	7%
65	dividido				
	Atapulgita	-	90%	-	18%

ES 2 280 022 T3

El compuesto activo se disuelve en diclorometano, la solución se pulveriza sobre la mezcla de portadores y el disolvente se evapora a presión reducida.

	<u>Ejemplo F4: Polvo humectable</u>	a)	b)	c)
5	Compuesto activo	25%	50%	75%
	Lignosulfonato sódico	5%	5%	-
10	Laurilsulfato sódico	3%	-	5%
	Diisobutilnaftalen sulfonato sódico	-	6%	10%
15	Polietilenglicol éter de octilfenol (7-8 mol de EO)	-	2%	-
20	Ácido silícico finamente dividido	5%	10%	10%
	Caolín	62%	27%	-

25 El compuesto activo y los aditivos se mezclan y la mezcla se muele en un molino adecuado. Esto produce polvos humectables que se pueden diluir con agua para producir suspensiones de la concentración deseada.

30 La mezcla de compuesto activo y aditivos finamente molidos produce un concentrado en emulsión que, mediante dilución con agua, permite obtener emulsiones de la concentración deseada.

	<u>Ejemplo F5: concentrado en emulsión</u>	
35	Compuesto activo	10%
	Polietilenglicol éter de octilfenol (4-5 mol de EO)	3%
40	Dodecylbencenosulfonato cálcico	3%
	Polietilenglicol éter de aceite ricino (36 mol de EO)	4%
45	Ciclohexanona	30%
	Mezcla de xilenos	50%

50 La mezcla de compuesto y aditivos finamente molidos produce un concentrado en emulsión que, mediante dilución con agua, permite obtener emulsiones de la concentración deseada.

	<u>Ejemplo F6: gránulos del extrusor</u>	
55	Compuesto activo	10%
60	Lignosulfonato sódico	2%
	Carboximetilcelulosa	1%
65	Caolín	87%

ES 2 280 022 T3

El compuesto activo y los aditivos se mezclan, la mezcla se muele, se moja con agua, se extruye y se granula y los gránulos se secan en una corriente de aire.

5	<u>Ejemplo F7: gránulos recubiertos</u>	
	Compuesto activo	3%
	Polietilenglicol (PM 20)	3%
10	Caolín	94%

15 En un mezclador, el compuesto activo finamente dividido se aplica uniformemente al caolín que ha sido humectado con polietilenglicol. Esto produce gránulos recubiertos libres de partículas.

	<u>Ejemplo F8: concentrado en suspensión</u>	
20	Compuesto activo	40%
	Etilenglicol	10%
	Polietilenglicol éter de nonilfenol (15 mol de EO)	6%
25	Lignosulfonato sódico	10%
	Carboximetilcelulosa	1%
	Solución acuosa de formaldehído (37%)	0,2%
30	Emulsión acuosa de aceite de silicona (75%)	0,8%
	Agua	32%

35 La mezcla de compuesto y aditivos finamente molidos produce un concentrado en suspensión que, mediante dilución con agua, permite obtener suspensiones de la concentración deseada.

Ejemplos biológicos

40 Ejemplo B1

Actividad contra Spodoptera littoralis

45 Se pulverizan plantas jóvenes de soja con un pulverizador con licor en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo, y, después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, se pueblan con 10 orugas de la primera etapa de *Spodoptera littoralis* y se introducen en un recipiente de plástico. 3 días más tarde, se determinan la reducción de la población en porcentaje y la reducción en el daño de alimentación en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación del número de orugas muertas y el daño de la alimentación entre las plantas tratadas y no tratadas.

50 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

Ejemplo B2

55 *Actividad contra Spodoptera littoralis, sistémica*

60 Se colocan plantas de semilleros de maíz en la solución de prueba que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de 6 días, se cortan las hojas, se colocan en un papel de filtro húmedo en una placa de Petri y se pueblan con 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* de la tea L₁. 4 días más tarde, se determina la reducción de la población en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación del número de orugas muertas ente las plantas tratadas y no tratadas.

65 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

ES 2 280 022 T3

Ejemplo B3

Actividad contra *Heliothis virescens*

5 Se colocan 30-35 huevos de *Heliothis virescens* de 0 a 24 horas de vida en papel de filtro en una placa de Petri sobre una capa de alimento sintético. A continuación, se pipetea 0,8 ml de la solución de prueba que comprende 12,5 ppm de compuesto activo sobre los papeles de filtro. Después de 6 días se lleva a cabo la evaluación. La reducción en la población en porcentaje (% de actividad) se determina mediante la comparación del número de huevos y larvas muertos en los papeles de filtro tratados y no tratados.

10 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

Ejemplo B4

15 Actividad contra orugas *Plutella xylostella*

Se pulverizan coles jóvenes de soja con un pulverizador con licor en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, las coles jóvenes se pueblan con 10 orugas de la primera etapa de *Plutella xylostella* y se introducen en un recipiente de plástico. 3 días más tarde se lleva a cabo la evaluación. Se determinan la reducción de la población en porcentaje y la reducción en el daño de alimentación en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación del número de orugas muertas y el daño de la alimentación entre las plantas tratadas y no tratadas.

25 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

Ejemplo B5

30 Actividad contra *Frankliniella occidentalis*

En placas de Petri, se colocan discos de las hojas de judías sobre agar y se pulverizan con solución de prueba que comprende 12,5 ppm de compuesto activo en una cámara de pulverización. A continuación, las hojas se pueblan con una población mixta de *Frankliniella occidentalis*. 10 días más tarde se lleva a cabo la evaluación. Se determina la reducción en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación de la población entre las hojas tratadas y no tratadas.

40 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

Ejemplo B6

Actividad contra *Diabrotica balteata*

45 Se pulverizan plantas de semilleros de maíz con un pulverizador con licor en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo y, después de que el recubrimiento por pulverización se haya secado, se pueblan con 10 larvas de la segunda etapa de *Diabrotica balteata* y a continuación se introducen en un recipiente de plástico. Después de 6 días se determina la reducción de la población en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación del número de larvas muertas entre las plantas tratadas y no tratadas.

50 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

Ejemplo B7

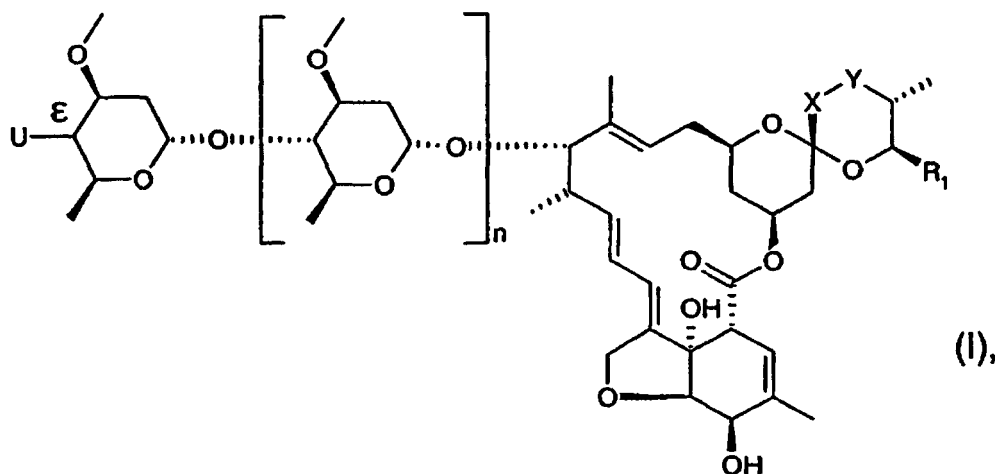
55 Actividad contra *Tetranychus urticae*

Se pueblan plantas jóvenes de judías con una población mixta de *Tetranychus urticae* y, después de 1 día, se pulverizan con un pulverizador con licor en emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo, se incuban a 25°C durante 6 días y a continuación se evalúa. Se determina la reducción de la población en porcentaje (% de actividad) mediante la comparación del número de huevos, larvas y adultos muertos entre las plantas tratadas y no tratadas.

65 En esta prueba, los compuestos de las Tablas A1 a A8 y las Tablas 1 a 48 muestran buena actividad. De este modo, en particular los compuestos A1.1 a A8.1 son eficaces en más de un 80%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto De fórmula (I)



U es $-N(R_2)OR_3$ o $-N^+(O^-)=C(R_E)R_Z$;

N es 0 ó 1;

X-Y es $-CH=CH$ o $-CH_2-CH_2-$;

R_1 es alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 o alqueno C_2-C_{12} ;

R_2 y R_3 son, independientemente entre sí, $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$; o

R_2 y R_3 son juntos un puente alqueno o alquenoileno de tres a siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

R_Z y R_E son, independientemente entre sí, $-Q$, $-C(=O)-Z-Q$ o $-CN$; o

R_Z y R_E son juntos un puente alqueno o alquenoileno de tres a siete miembros, que está no sustituido o mono- a trisustituido;

Z es un enlace, O o $-NR_4-$;

R_4 es H, alquilo C_1-C_8 , hidroxialquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alqueno C_2-C_8 , fenilo, bencil- $C(=O)R_5$ o $-CH_2-C(=O)-R_5$;

Q es H, alquilo C_1-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , alqueno C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{12} , cicloalqueno C_5-C_{12} , arilo o heterociclilo, que están no sustituidos o mono- a pentasustituidos;

donde los radicales alquilo, alqueno, alqueno, alqueno, alqueno, cicloalquilo, arilo y heterociclilo de los sustituyentes Q, R_2 , R_3 , R_4 , R_Z , R_E y Q se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en OH, =O, SH, =S, halógeno, CN, $-N_3$, SCN, NO_2 , Si(alquil C_1-C_8) $_3$, haloalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_{12} -alcoxi C_1-C_{12} , haloalcoxi C_1-C_{12} , cicloalcoxi C_3-C_8 , alquenoiloxi C_2-C_{12} , haloalquenoiloxi C_2-C_{12} , haloalqueno C_2-C_{12} , alquenoiloxi C_3-C_{12} , haloalquenoiloxi C_3-C_{12} , alquenoiloxi C_2-C_{12} , haloalquenoiloxi C_2-C_{12} , alquenoilsulfino C_2-C_{12} , haloalquenoilsulfino C_2-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo, norbornileno, halocicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_{12} , cicloalcoxi C_3-C_8 , alquenoiloxi C_1-C_{12} , cicloalquenoiloxi C_3-C_8 , haloalquenoiloxi C_1-C_{12} , alquil C_1-C_{12} -sulfino, cicloalquil C_3-C_8 -sulfino, haloalquil C_1-C_{12} -sulfino, halocicloalquil C_3-C_8 -sulfino, alquil C_1-C_{12} -sulfono, cicloalquil C_3-C_8 -sulfono, haloalquil C_1-C_{12} -sulfono, halocicloalquil C_3-C_8 -sulfono, alqueno C_2-C_8 , alqueno C_2-C_8 , $-N(R_8)_2$, en el que los dos R_8 son independientemente entre sí, $-C(=O)R_5$, $-O-C(=O)R_6$, $-NHC(=O)R_5$, $-SC(=S)R_6$, $-P(=O)(O-alquilo C_1-C_6)_2$, $-S(=O)_2R_9$; $-NH-S(=O)_2R_9$, $OC(=O)-alquil C_1-C_6-S(=O)_2R_9$, arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi, ariltio, benciltio, heterocicliltio; donde los radicales arilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi, ariltio, benciltio y heterocicliltio están no sustituidos o, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, están mono- a pentasustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , Si(alquilo C_1-C_8) $_3$, alcoxi C_1-C_{12} -alcoxi C_1-C_{12} , haloalcoxi C_1-C_{12} , cicloalcoxi C_3-C_8 , alquenoiloxi C_2-C_{12} , haloalquenoiloxi C_2-C_{12} , haloalqueno C_2-C_{12} , alquenoiloxi C_3-C_{12} , haloalquenoiloxi C_2-C_{12} ,

