

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 866 053**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2016** **PCT/EP2016/072587**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.03.2017** **WO17050921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2016** **E 16770273 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021** **EP 3353172**

54 Título: **Benzamidas sustituidas con isoxazolina y análogos como insecticidas**

30 Prioridad:

**23.09.2015 EP 15186538**

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

**19.10.2021**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)**

**Rosentalstrasse 67**

**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**O'SULLIVAN, ANTHONY, CORNELIUS;**

**EL QACEMI, MYRIEM;**

**CASSAYRE, JÉRÔME, YVES;**

**PITTERNA, THOMAS y**

**STOLLER, ANDRÉ**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 866 053 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).

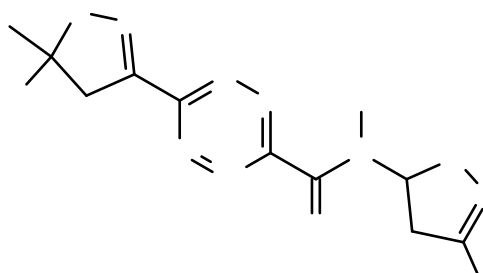
## DESCRIPCIÓN

Benzamidas sustituidas con isoxazolina y análogos como insecticidas

- 5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de isoxazolina, a intermedios para preparar tales derivados, a composiciones insecticidas, acaricidas, nematocidas y molusquicidas que comprenden tales derivados y a métodos para utilizar estos derivados con el fin de controlar plagas de insectos, acáridos, nematodos y moluscos.

10 En el documento WO2011067272, por ejemplo, se describen ciertos derivados de isoxazolina con propiedades insecticidas. Se acaba de descubrir que, sorprendentemente, ciertos derivados de isoxazolidina presentan propiedades insecticidas muy potentes.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de fórmula (I),



(I),

Donde

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son, independientemente unos de otros, C-H, C- $R^5$  o N;

$R^1$  es hidrógeno, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, fenil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 5-6 miembros o heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , -NH( $R^8$ ), -N( $R^8$ )( $R^9$ ), -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, COR<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>;

$R^3$  es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , o piridina o piridina sustituida con de uno a tres  $R^{6b}$ ;

$R^5$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonil-, o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-;

cada  $R^{6a}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxiiimino, alquiloimino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acetiloxi, formiloxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>0-3</sub>Sililo;

cada  $R^{6b}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^7$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ ,

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, junto con el átomo de nitrógeno, se pueden unir mediante una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituida con de uno a tres R<sup>6b</sup> o una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6b</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>;

y una de sus sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y *N*-óxidos agroquímicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido fosforoso o un ácido halhídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, o tales como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- o arilsulfónicos que están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo, ácido metano- *p*-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula (I) que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo, sales minerales tales como sales con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri(alquil inferior)amina, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxi(alquil inferior)amina, por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, nonilo, decilo y sus isómeros ramificados. Los radicales alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alcoxi, alqueno y alqueno derivan de los radicales alquilo mencionados. Los grupos alqueno y alqueno pueden ser mono- o poliinsaturados.

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

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

Alcoxi equivale, por ejemplo, a metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi y también a los radicales isoméricos pentiloxi y hexiloxi.

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

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

Alcoxycarbonilo equivale, por ejemplo, a metoxycarbonilo (que es alcoxi C<sub>1</sub>carbonilo), etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo o hexiloxycarbonilo.

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

- 5 Los grupos heteroarilo son preferentemente heteroarilos de 5-6 miembros o heteroarilos de 5-6 miembros sustituidos con de uno a tres  $R^7$ , donde los grupos heteroarilo contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, no siendo posible para cada sistema anular que contenga más de 2 átomos de oxígeno y más de 2 átomos de azufre. Los ejemplos de grupos monocíclicos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazolilo), furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención también incluyen los hidratos que puedan formarse durante la formación de las sales.

- 15 Los valores preferidos de  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , con relación a cada compuesto de la presente invención, incluidos los compuestos intermedios, son, en cualquier combinación (incluidas las combinaciones de los valores preferidos con los valores originales) como se exponen a continuación.

Preferentemente no más de dos de los grupos  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son nitrógeno.

- 20 Preferentemente  $A^1$  es C-H o C- $R^5$ ; más preferentemente  $A^1$  es C- $R^5$ .

Preferentemente  $A^2$  es C-H o C- $R^5$ ; más preferentemente  $A^2$  es C-H.

- 25 Preferentemente  $A^3$  es C-H o N; más preferentemente  $A^3$  es C-H.

Preferentemente  $A^4$  es C-H o N; más preferentemente  $A^4$  es C-H.

Preferentemente  $A^1$  es C- $R^5$ ;  $A^2$  es C-H;  $A^3$  es C-H y  $A^4$  es C-H.

- 30 Preferentemente  $R^1$  es hidrógeno, formilo, alquilo  $C_1-C_8$ , (alquil  $C_1-C_8$ )carbonil- o (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonil-; más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonil- o metoxycarbonil-; aún más preferentemente hidrógeno, formilo, metilo metoxycarbonilo; especialmente hidrógeno o formilo; más especialmente hidrógeno.

- 35 Preferentemente  $R^2$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  o di(alquil  $C_1-C_4$ )amino, alquiltio  $C_1-C_4$ , (alquiloxi  $C_1-C_4$ )carbonilo, ciano, aún más preferentemente cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, trifluorometilo, alilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, metiltio y metilsulfona.

- 40 Preferentemente  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ ; más preferentemente clorodifluorometilo o trifluorometilo; aún más preferentemente trifluorometilo.

- 45 Preferentemente  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ ; más preferentemente  $R^4$  es fenilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, Br,  $CF_3$  o  $SCH_3$ ; aún más preferentemente  $R^4$  es fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ ; más preferentemente incluso  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo; más especialmente  $R^4$  es 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo.

- 50 Preferentemente  $R^5$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$ , o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente  $-CH=CH-CH=CH-$ ; más preferentemente  $R^5$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$ ; aún más preferentemente  $R^5$  es halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$ .

- 55 En una realización adicional,  $R^5$  es independientemente fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, metilo o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente  $-CH=CH-CH=CH-$ ; más preferentemente  $R^5$  es bromo, cloro, fluoro, ciclopropilo, trifluorometilo, vinilo o metilo; aún más preferentemente cloro, bromo, trifluorometilo, fluoro, metilo.

- 60 Preferentemente  $R^{6a}$  es independientemente ciano, halógeno, nitro, alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  o alquiltio  $C_1-C_4$ ; más preferentemente fluoro, ciano, nitro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o metiltio.

- 65 Preferentemente  $R^{6b}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; más preferentemente bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi; más preferentemente cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; especialmente cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi; más especialmente bromo, fluoro, cloro o trifluorometilo.

Preferentemente los grupos  $R^7$  son independientemente unos de otros halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; más preferentemente, metilo, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano o metoxi.

Preferentemente  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , hidroxialquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ; más preferentemente  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alcoxialquilo  $C_1-C_8$ , hidroxialquilo  $C_1-C_8$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquino  $C_2-C_8$ , fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ; incluso aún más preferentemente  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , (alcoxi  $C_1-C_4$ )-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil- $CH_2$ - o fenil- $CH_2$ - donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , tietanilo, oxetanilo, oxotietanilo o dioxotietanilo; incluso aún más preferentemente  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tietanilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, alilo, propargilo, cianometilo, bencilo, bencilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , o piridinometil- o piridinometil- sustituido con de uno a tres  $R^7$ ; especialmente  $R^8$  y  $R^9$  son independientemente metilo, etilo, ciclopropilo y trifluoroetilo.

Preferentemente cada  $R^{10}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$ , más preferentemente alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ , aún más preferentemente, metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropilo.

En una realización RE1 de fórmula (I), independiente de otras realizaciones,  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH, donde  $R^5$  es como se ha definido en la fórmula (I) anteriormente.

En una realización RE2 de fórmula (I), independiente de otras realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno, formilo, alquilo  $C_1-C_8$ , (alquil  $C_1-C_8$ )carbonil- o (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonil-.

En una realización RE3 de fórmula (I), independiente de otras realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , di(alquil  $C_1-C_8$ )amino,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ , fenilo y fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ .

En una realización RE4 de fórmula (I), independiente de otras realizaciones,  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ .

En una realización RE5 de fórmula (I), independiente de otras realizaciones,  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , donde  $R^{6b}$  es como se ha definido en la fórmula (I) anteriormente.

La realización RE6 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, formilo, metilcarbonil- o metoxycarbonil;  $R^2$  se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_4$ ), cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , di(alquil  $C_1-C_8$ )amino, fenilo y fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ ;  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , donde  $R^5$  es halógeno o alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$ ;  $R^{6a}$  es independientemente ciano, nitro, alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; y  $R^{6b}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_4$  o haloalquilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ .

La realización RE7 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno, metilo, etilo, formilo, metilcarbonil- o metoxycarbonil;  $R^2$  se selecciona entre halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , (cicloalquil  $C_3-C_6$ )-(alquilo  $C_1-C_4$ ), cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , di(alquil  $C_1-C_4$ )amino, fenilo, ciano,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$  y  $-S(O)_2R^{10}$ ;  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ ;  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , donde  $R^5$  es halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alqueno  $C_2-C_4$ ;  $R^{6a}$  es independientemente ciano, nitro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y  $R^{6b}$  es independientemente bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi.

La realización RE8 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^2$  se selecciona entre halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , (cicloalquil  $C_3-C_5$ )-(alquilo  $C_1-C_4$ ), cicloalquilo  $C_3-C_5$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , di(alquil  $C_1-C_4$ )amino,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$  y fenilo que puede estar mono-, di- o trisustituido con halógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo; y

donde  $R^5$  es bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo o vinilo;  $R^{6a}$  es independientemente ciano, nitro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.

La realización RE9 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^2$  se selecciona entre halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , (cicloalquilo  $C_3-C_5$ )-(alquilo  $C_1-C_4$ ), cicloalquilo  $C_3-C_5$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , y di(alquilo  $C_1-C_4$ )amino;  $R_3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $R_4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo; donde  $R^5$  es bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo o vinilo;  $R^{6a}$  es independientemente fluoro, ciano, nitro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.

La realización RE10 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^1$  es  $CR^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo; donde  $R^5$  es bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, ciclopropilo o vinilo; cada  $R^{6a}$  es independientemente fluoro, ciano, nitro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.

La realización RE11 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro, bromo, trifluorometilo o metilo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y  $R^4$  es 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan entre bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE12 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro o metilo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo; especialmente  $R^4$  es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE13 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro, bromo, trifluorometilo, fluoro o metilo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi, y  $R^4$  es fenilo, piridilo, fenilo mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo, o piridilo mono- o disustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE14 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro o metilo;  $R^2$  se selecciona independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi; y  $R^4$  es 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-cloro-5-trifluorometilfenilo.

La realización RE15 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo; especialmente  $R^4$  es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE16 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es cloro;  $R^2$  se selecciona entre cloro,

bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi, y  $R^4$  es fenilo, piridilo, fenilo mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo, o piridilo mono- o disustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE17 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno CH; R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es trifluorometilo; A<sup>1</sup> es CR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es cloro; R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi; y R<sup>4</sup> es 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-cloro-5-trifluorometilfenilo.

La realización RE18 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es bromo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y  $R^4$  es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo; especialmente  $R^4$  es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE19 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es bromo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi, y  $R^4$  es fenilo, piridilo, fenilo mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo, o piridilo mono- o disustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE20 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es bromo;  $R^2$  se selecciona independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi; y  $R^4$  es 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-cloro-5-trifluorometilfenilo.

La realización RE21 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno CH; R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es trifluorometilo; A<sup>1</sup> es CR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es trifluorometilo; R<sup>2</sup> se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y R<sup>4</sup> es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo; especialmente R<sup>4</sup> es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE22 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es trifluorometilo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi, y  $R^4$  es fenilo, piridilo, fenilo mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo, o piridilo mono- o disustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo.

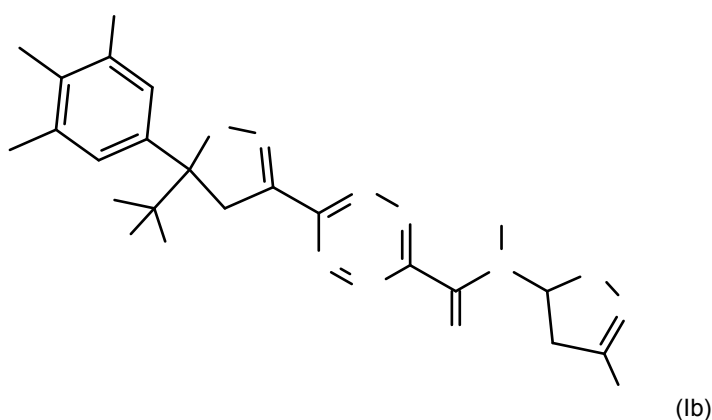
La realización RE23 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es trifluorometilo;  $R^2$  se selecciona independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi; y  $R^4$  es 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-cloro-5-trifluorometilfenilo.

La realización RE24 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son cada uno CH; R<sup>1</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es trifluorometilo; A<sup>1</sup> es CR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>2</sup> se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y dimetilamino; y R<sup>4</sup> es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 4-fluoro-3,5-diclorofenilo o 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo; especialmente R<sup>4</sup> es 3,5-dibromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 4-bromo-3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, piridilo o piridilo sustituido en las posiciones 3-5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo constituido por bromo, cloro, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE25 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es clorodifluorometilo o trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es metilo;  $R^2$  se selecciona entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, difluorometilo, cianometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 2,2-difluoroetoxi, y  $R^4$  es fenilo, piridilo, fenilo mono-, di- o trisustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo constituido por cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo, o piridilo mono- o disustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre cloro, bromo, fluoro y trifluorometilo.

La realización RE26 de fórmula (I) proporciona compuestos de fórmula (I) donde  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno CH;  $R^1$  es hidrógeno;  $R^3$  es trifluorometilo;  $A^1$  es  $CR^5$ , donde  $R^5$  es metilo;  $R^2$  se selecciona independientemente entre cloro, bromo, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi; y  $R^4$  es 3,5-dicloro-4-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 3-bromo-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3-cloro-5-trifluorometilfenilo.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se representa mediante el compuesto de fórmula (Ib)



donde

$A^1$  es  $C-R^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son C-H;

$R^1$  es hidrógeno, formilo, fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ ,  $-NH(R^8)$ ,  $-N(R^8)(R^9)$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $COR^{10}$ ,  $COOR^{10}$ ;

$R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ;

$R^5$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ ;

cada  $R^{6a}$  es independientemente hidroxilo, oxo, hidroxilimino, alquiloilimino  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , acetiloxi, formiloxi o tri(alquil  $C_1-C_4$ )sililo;

cada  $R^{6b}$  es halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ;

$R^7$  es independientemente halógeno, alcoxi  $C_1-C_8$  o haloalcoxi  $C_1-C_8$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ), (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(haloalquilo  $C_1-C_8$ ), alqueno  $C_2-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalqueno  $C_2-C_8$  o haloalqueno  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquino  $C_2-C_8$ , haloalquino  $C_2-C_8$ , fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto heteroarilo

está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>;

En una realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (I) se representa mediante el compuesto de fórmula (Ib), donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>5</sup> y A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son C-H;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, formilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -NH(R<sup>8</sup>), -N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, COR<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

cada R<sup>6a</sup> es independientemente hidroxilo, oxo, hidroxiimino, alquiloimino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acetiloxi, formiloxi o tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sililo;

cada R<sup>6b</sup> es halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>7</sup> es independientemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres R<sup>6a</sup>, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres R<sup>7</sup>, (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Preferentemente al menos uno de los grupos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> no es hidrógeno.

En una realización preferida adicional, el compuesto de fórmula (I) se representa mediante el compuesto de fórmula (Ib), donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>5</sup> y A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son C-H;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, halógeno, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente H, cloro, fluoro, bromo, metiltio o trifluorometilo;

R<sup>b</sup> es hidrógeno, halógeno, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente H, cloro, fluoro, bromo, metiltio o trifluorometilo;

R<sup>c</sup> es hidrógeno, halógeno, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente H, cloro, fluoro, bromo, metiltio o trifluorometilo;

R<sup>5</sup> es halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente cloro, metilo, trifluorometilo o etilo;

R<sup>1</sup> es CHO, H, CO<sub>2</sub>-tBu, (1S)-1-feniletilo, (1R)-1-feniletilo, (1S)-1-(4-metoxifenil)etilo o (1R)-1-(4-metoxifenil)etilo; preferentemente hidrógeno o formilo;

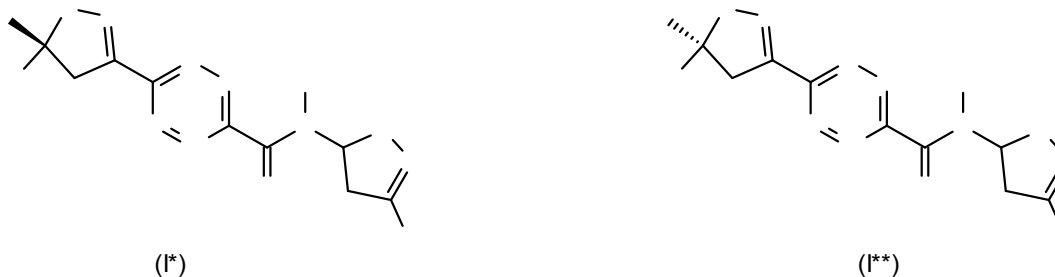
R<sup>2</sup> es COCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, metoxi, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, COOEt, metilo, etoxi, metilsulfanilo, etilsulfanilo, etilsulfonilo, tetrahidropiran-2-iloximetilo, acetoximetilo, *n*-propoxi, 2,2-difluoroetoxi, aliloxi, isobutoxi, prop-2-inoxi, 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutoxi, 2-metoxietoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, 2-metilaliloxi, 2-fluoroaliloxi, oxetan-3-iloxi, ciclopropilmetilo, (E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi, 3-metilbut-2-enoxi, H, CH<sub>2</sub>-OH, metoximetilo, formiloximetilo, dietoximetilo, CHO, 2-cloroaliloxi, OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, *n*-butoxi, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, isopentiloxi, 2-etoxietoxi, 4-clorofenoxi, 2-trimetilsililetoxi, benciloxi, O-CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, O-CH<sub>2</sub>-2-piridilo, pent-4-inoxi, 2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi, 2-(etilamino)-2-oxoetoxi, (2E)-2-metoxiiminopropoxi, CO<sub>2</sub>H, CH=N-OH, CH=N-OCH<sub>3</sub>, NH-CH<sub>3</sub>, acetiloxi, (3-etiloxetan-3-il)metoxi, (3-metiloxetan-3-il)metoxi, -OCH<sub>2</sub>-4-piridilo, -O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O-N=C(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub> o C(=N-OH)Br. Preferentemente al menos uno de los grupos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> no es hidrógeno. Más preferentemente al menos dos de los grupos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> no son hidrógeno.

Un compuesto especialmente preferido de fórmula (I) se representa mediante el compuesto de fórmula (Ib) donde

A<sup>1</sup> es C-R<sup>5</sup> y A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son C-H;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente cloro, fluoro, bromo o trifluorometilo;

- $R^b$  es hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_1-C_4$  o alquiltio  $C_1-C_4$ ; preferentemente cloro, fluoro, bromo o trifluorometilo;
- $R^c$  es hidrógeno, halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$ ; preferentemente cloro, fluoro, bromo o trifluorometilo;
- 5  $R^5$  es halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ , preferentemente cloro, metilo, trifluorometilo o etilo;
- $R^1$  es hidrógeno o formilo;
- 10  $R^2$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , (alcoxi  $C_1-C_4$ )carbonilo, haloalcoxi  $C_1-C_4$ , preferentemente cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o metiltio. Preferentemente al menos uno de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no es hidrógeno.
- 15 Un compuesto especialmente preferido igualmente de fórmula (I) se representa mediante el compuesto de fórmula (Ib) donde
- $A^1$  es  $C-R^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son C-H;
- 20  $R^a$  es hidrógeno, halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^{30}$  es hidrógeno, halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$  o alquiltio  $C_1-C_4$ ;
- $R^c$  es halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;
- 25  $R^5$  es hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^1$  es hidrógeno o formilo;
- 30  $R^2$  es cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o metiltio. Preferentemente al menos uno de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no es hidrógeno. Más preferentemente al menos dos de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no son hidrógeno.
- Más preferentemente  $A^1$  es  $C-R^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son C-H;
- 35  $R^a$  es hidrógeno, halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^b$  es hidrógeno, halógeno o alquiltio  $C_1-C_4$ ;
- 40  $R^c$  es hidrógeno, halógeno o haloalquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^5$  es halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;
- $R^1$  es hidrógeno, formilo o acetilo;
- 45  $R^2$  es cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o metiltio. Preferentemente al menos uno de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no es hidrógeno. Más preferentemente al menos dos de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no son hidrógeno.
- 50 Igualmente más preferentemente  $A^1$  es  $C-R^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son C-H;
- $R^a$  es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro o trifluorometilo;
- $R^b$  es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro o trifluorometilo;
- 55  $R^c$  es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro o trifluorometilo;
- $R^5$  es cloro, metilo, trifluorometilo o etilo;
- 60  $R^1$  es hidrógeno o formilo;
- $R^2$  es cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, trifluorometilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi o metiltio. Preferentemente al menos uno de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no es hidrógeno. Más preferentemente al menos dos de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  no son hidrógeno.
- 65 Los compuestos de fórmula (I) incluyen al menos un centro quiral y pueden existir como compuestos de fórmula (I\*) o compuestos de fórmula (I\*\*):

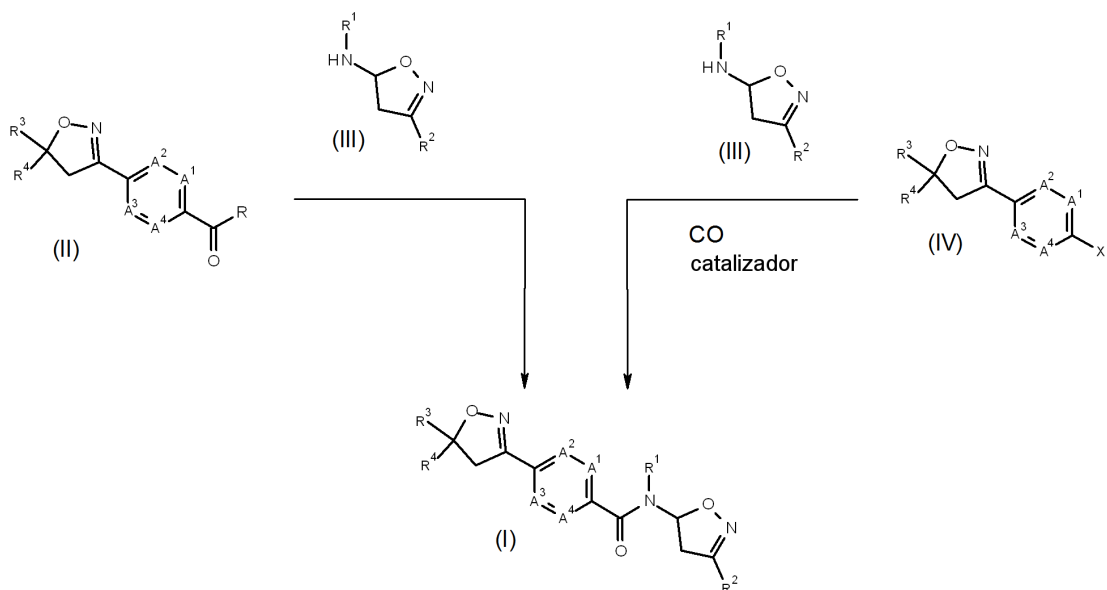


Por lo general, los compuestos de fórmula (I\*\*) son más activos biológicamente que los compuestos de fórmula (I\*).

- 5 La invención incluye mezclas de compuestos (I\*) y (I\*\*) en cualquier proporción, p. ej., en una proporción molar de 1:99 a 99:1, p. ej., de 10:1 a 1:10, p. ej., una proporción molar de sustancialmente 50:50. En una mezcla de fórmula (I\*\*) enriquecida enantioméricamente (o epiméricamente), la proporción molar del compuesto (I\*\*) en comparación con la cantidad total de ambos enantiómeros (o epímeros) es, por ejemplo, superior a un 50%, por ejemplo, de al menos un 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o al menos un 99%. Del mismo modo, en una mezcla de
- 10 fórmula (I\*) enriquecida enantioméricamente (o epiméricamente), la proporción molar del compuesto de fórmula (I\*) en comparación con la cantidad total de ambos enantiómeros (o epímeros) es, por ejemplo, superior a un 50%, por ejemplo, de al menos un 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o al menos un 99%. Se prefieren las mezclas de fórmula (I\*\*) enriquecidas enantioméricamente (o epiméricamente).

- 15 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante varios métodos como los que se muestran en los Esquemas 1-8.

#### Esquema 1



- 20 1) Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R es OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o Cl, F o Br, con una amina de fórmula (III), según como se muestra en el **Esquema 1**. Cuando R es OH, este tipo de reacciones se suelen llevar a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida ("DCC"), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC") o cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico ("BOP-Cl"), en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como hidroxibenzotriazol ("HOBT"). Cuando R es Cl, este tipo de reacciones se suelen llevar a cabo en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Como alternativa, es posible llevar a cabo la reacción en un sistema bifásico que comprenda un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, y un disolvente acuoso, preferentemente una solución de hidrogenocarbonato de sodio. Cuando R es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, a veces es posible convertir el éster directamente en la amida calentando el éster y la amina juntos en un proceso térmico. Las bases adecuadas incluyen piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig). Los disolventes preferidos son *N,N*-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y tolueno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, en particular a temperatura ambiente. Las aminas de fórmula (III) se pueden preparar utilizando el método 11 que se describe más adelante.
- 25
- 30

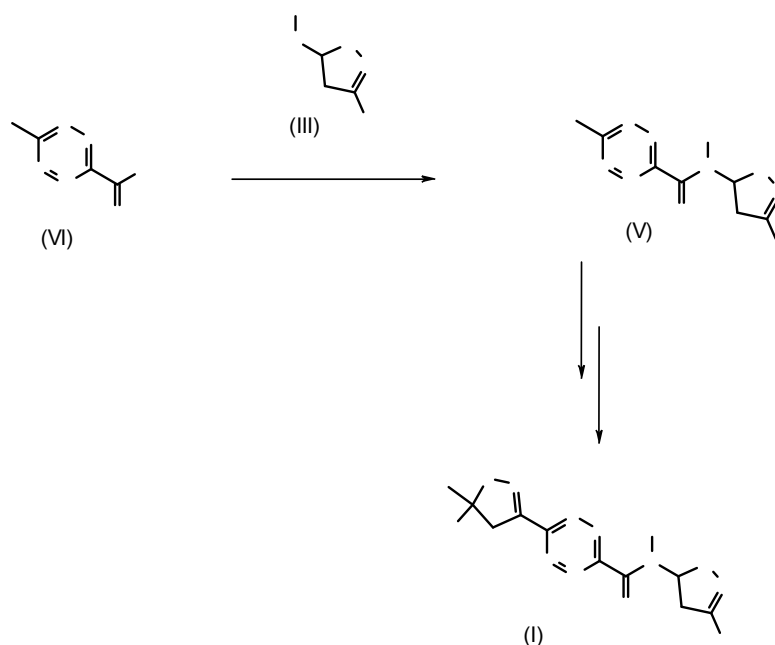
2) Los haluros de ácido de fórmula (II), donde R es Cl, F o Br, se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (II), donde R es OH, en condiciones estándar, según se describe, por ejemplo, en WO09080250.

3) Los ácidos carboxílicos de fórmula (II), donde R es OH, se pueden formar a partir de ésteres de fórmula (II), donde R es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, según se describe, por ejemplo, en WO09080250.

4) Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), donde X<sup>B</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno tal como bromo, con monóxido de carbono y una amina de fórmula (III), en presencia de un catalizador tal como acetato de paladio (II) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), opcionalmente en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina y una base tal como carbonato de sodio, piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina ("DMAP") o diisopropiletilamina (base de Hunig), en un disolvente tal como agua, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 °C y 200 °C, preferentemente entre 100 °C y 150 °C. La reacción se lleva a cabo a una presión comprendida entre 50 y 200 bar, preferentemente entre 100 y 150 bar.

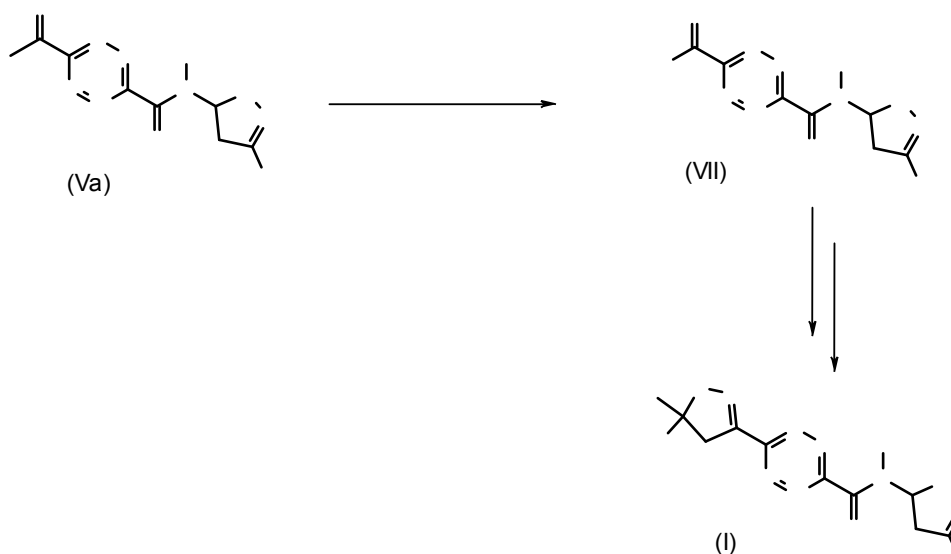
5) Los compuestos de fórmula (IV), donde X<sup>B</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno tal como bromo, se pueden preparar mediante varios métodos, por ejemplo, según se describe en WO09080250.

### Esquema 2



6) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante varios métodos a partir de un intermedio de fórmula (V), según se muestra en el **Esquema 2**, donde X<sup>B</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno tal como bromo, o X<sup>B</sup> es ciano, formilo o acetilo, de acuerdo con métodos similares a los descritos en WO09080250. Un intermedio de fórmula (V) se puede preparar, por ejemplo, a partir de un intermedio de fórmula (VI), según se describe en la misma referencia.

### Esquema 3



7) Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante varios métodos a partir de un intermedio de fórmula (VII) según se muestra en el **Esquema 3**, donde  $X^C$  es  $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)\text{R}^4$  o  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{R}^3)\text{R}^4$ , donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con métodos similares a los descritos en WO09080250.

8) Los compuestos de fórmula (VII), donde  $X^C$  es  $\text{CH}=\text{C}(\text{R}^3)\text{R}^4$  o  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{R}^3)\text{R}^4$ , se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Va) o a partir de un compuesto de fórmula (VII), donde  $X^C$  es  $\text{CH}_2$ -halógeno, empleando métodos similares a los descritos en WO09080250.

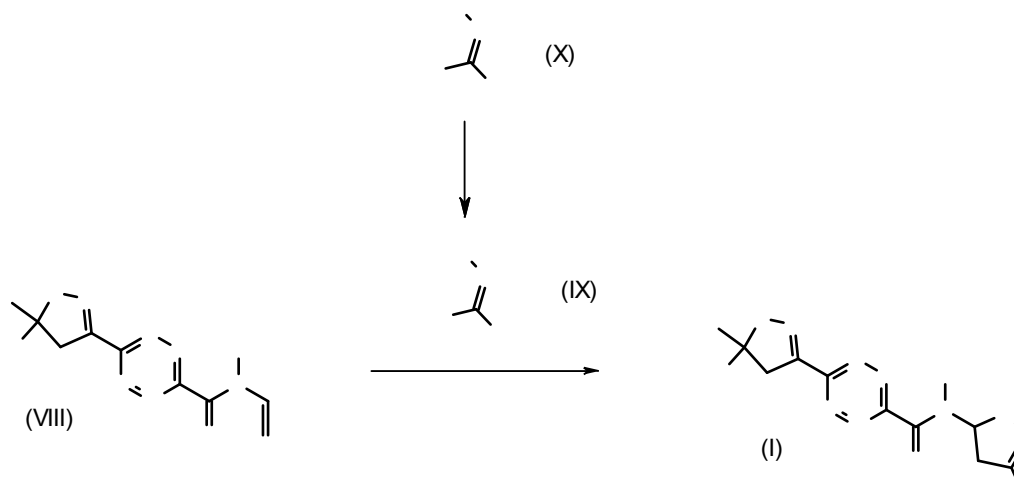
9) Los compuestos de fórmula (VII) donde  $X^C$  es  $\text{CH}_2$ -halógeno, tal como bromo o cloro, se pueden preparar haciendo reaccionar una cetona metílica de fórmula (Va) con un agente halogenante tal como bromo o cloro, en un disolvente tal como ácido acético, a una temperatura comprendida entre 0 °C y 50 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 40 °C.

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

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

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

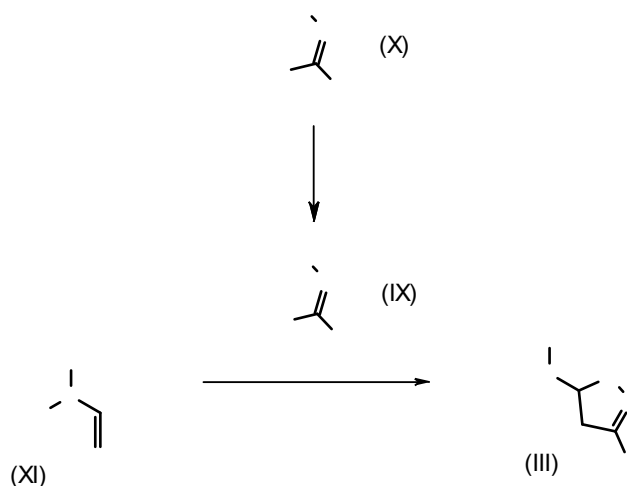
#### Esquema 4



10) Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de una oxima de fórmula (X) y un compuesto vinílico de fórmula (VIII) en una reacción de dos pasos. En el primer paso, se hace reaccionar la oxima de fórmula (X) con un agente halogenante, por ejemplo, cloro, o una succinimida tal como *N*-clorosuccinimida ("NCS"), en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida. El primer paso se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, en particular a temperatura ambiente.

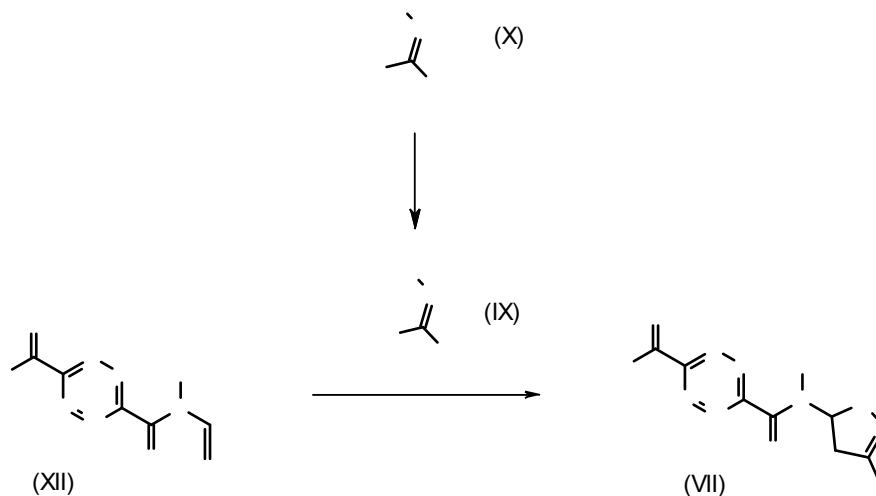
En el segundo paso, el intermedio de tipo clorohidroxiimina de fórmula (IX) se hace reaccionar con el compuesto vinílico de fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como hidrogenocarbonato de sodio, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida o isopropanol, o un disolvente apolar tal como tolueno. Es posible llevar a cabo estos dos pasos por separado y opcionalmente aislar el intermedio de tipo clorohidroxiimina o, más convenientemente, llevar a cabo estos dos pasos de forma sucesiva en un único recipiente de reacción sin aislar el intermedio. El segundo paso se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 15 °C y 30 °C, en particular a temperatura ambiente. Los compuestos vinílicos de fórmula (VIII) se preparan fácilmente utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica tales como los que se describen en WO2013120940.

#### Esquema 5



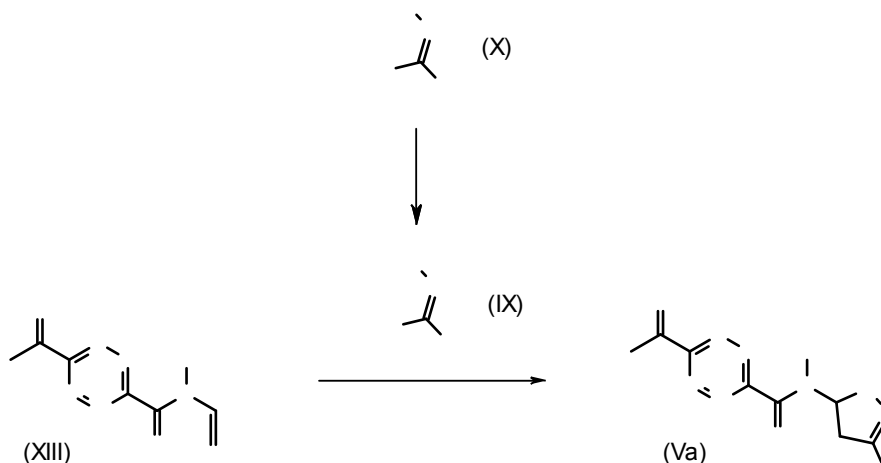
11) Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante la reacción de una oxima de fórmula (X) y un compuesto vinílico de fórmula (XI) en una reacción de dos pasos, según se ha descrito en el apartado 10). Los compuestos vinílicos de fórmula (XI), donde PG es un grupo protector, según se describe en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Peter G. M. Wuts (Autor), John Wiley & Sons; 5.<sup>a</sup> Edición (23 de diciembre de 2014), ISBN-10: 1118057481, ISBN-13: 978-1118057483, remítase al capítulo 7, especialmente la parte C del capítulo 7, se preparan fácilmente utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica, o se pueden adquirir de proveedores comerciales.

Esquema 6



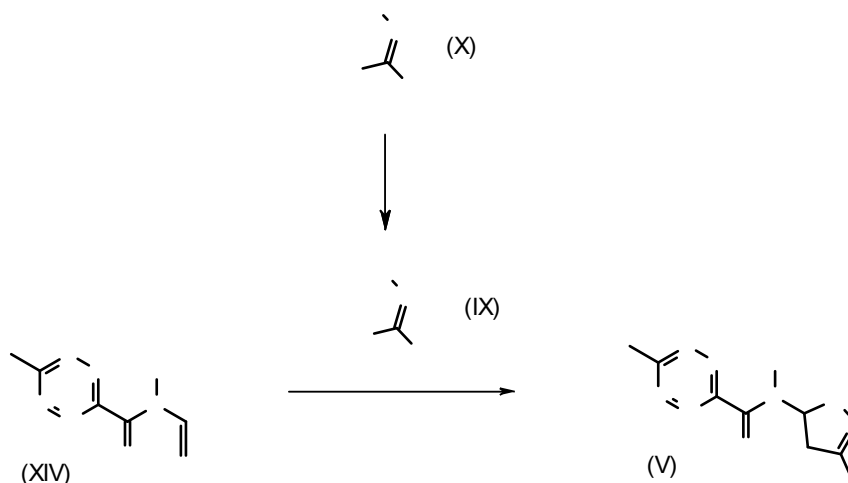
- 5 12) Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar mediante la reacción de una oxima de fórmula (X) y un compuesto vinílico de fórmula (XII) en una reacción de dos pasos, según se ha descrito en el apartado 10). Los compuestos vinílicos de fórmula (XII) se preparan fácilmente utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica tales como los que se describen en WO2013120940.

Esquema 7



- 10 13) Los compuestos de fórmula (Va) se pueden preparar mediante la reacción de una oxima de fórmula (X) y un compuesto vinílico de fórmula (XIII) en una reacción de dos pasos, según se ha descrito en el apartado 10). Los compuestos vinílicos de fórmula (XIII) se preparan fácilmente utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica tales como los que se describen en WO2013120940.
- 15

Esquema 8



14) Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante la reacción de una oxima de fórmula (X) y un compuesto vinílico de fórmula (XIV) en una reacción de dos pasos, según se ha descrito en el apartado 10). Los compuestos vinílicos de fórmula (XIV) se preparan fácilmente utilizando métodos conocidos por un experto en la técnica tales como los que se describen en WO2013120940.

Un compuesto de fórmula (I) se puede convertir de una manera conocida per se en otro compuesto de fórmula (I) reemplazando uno o más sustituyentes del compuesto de fórmula (I) de partida de la forma habitual por otro(s) sustituyente(s) de acuerdo con la invención.

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

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de un modo conocido per se. Por lo tanto, por ejemplo, se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) mediante el tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo de intercambio iónico adecuado y se obtienen sales con bases mediante el tratamiento con una base adecuada o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir de la forma habitual en los compuestos I libres, sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado y sales con bases, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir de una forma conocida per se en otras sales de los compuestos de fórmula (I), sales de adición de ácido, por ejemplo, en otras sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, con una sal de un metal adecuada, tal como una sal de sodio, bario o plata, de un ácido, por ejemplo, con acetato de plata, en un disolvente adecuado en el que una sal inorgánica que forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y de este modo precipita en la mezcla de reacción.

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

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, los tautómeros de estos, en cada caso en forma libre o en forma salina, pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros que son posibles o como una mezcla de estos, por ejemplo, en forma de isómeros puros tales como enantiómeros y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, la configuración absoluta y relativa de los átomos de carbono asimétricos que estén presentes en la molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que estén presentes en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que sean posibles, y se debe interpretar en cada caso con este sentido en lo expuesto anteriormente y en lo sucesivo en la presente, incluso cuando no se mencionen detalles estereoquímicos específicamente en cada caso.

Las mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos de los compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma salina, que pueden obtenerse dependiendo de los materiales de partida y los procedimientos seleccionados, pueden

separarse de un modo conocido para obtener los diastereómeros o racematos puros en función de las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo, mediante cristalización, destilación y/o cromatografía fraccionada.

Las mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de forma similar pueden resolverse para obtener los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recrystalización en un disolvente ópticamente activo, mediante cromatografía en adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante escisión con enzimas inmovilizadas específicas, mediante la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo, utilizando éteres corona quirales, donde únicamente un enantiómero forma el complejo, o mediante la conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato del producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido canfórico, tartárico o málico, o un ácido sulfónico, por ejemplo, ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereómeros que puede obtenerse de esta manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en función de sus diferentes solubilidades para proporcionar los diastereómeros, de donde puede liberarse el enantiómero deseado por acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes básicos.

Se pueden obtener diastereómeros o enantiómeros puros de acuerdo con la invención no solamente separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo, llevando a cabo el proceso de acuerdo con la invención con materiales de partida que tengan una estereoquímica adecuada.

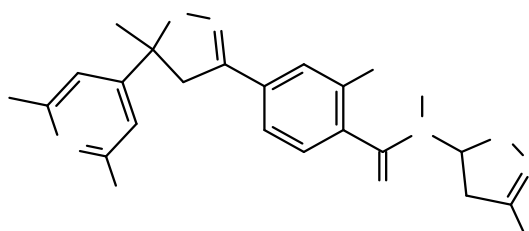
Se pueden preparar *N*-óxidos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un agente oxidante adecuado, por ejemplo, el aducto de  $H_2O_2$ /urea en presencia de un anhídrido de ácido, p. ej., anhídrido trifluoroacético. En la bibliografía existe constancia de tales oxidaciones, por ejemplo, en *J. Med. Chem.* 32, (12), 2561-73, 1989 o WO200015615.

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

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando corresponda, sus tautómeros, en cada caso en forma libre o en forma salina, también se pueden obtener, si corresponde, en forma de hidratos y/o pueden incluir otros disolventes, por ejemplo, los que se hayan podido emplear para la cristalización de los compuestos presentes en forma sólida.

#### Tablas 1-48 de compuestos de fórmula (Ia)

La invención se ilustra adicionalmente proporcionando los siguientes compuestos individuales de fórmula (Ia) que se enumeran a continuación en las Tablas 1-48.



(Ia)

Cada una de las Tablas 1-48, que se expone después de la siguiente Tabla P, proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$  y  $R^5$  son los sustituyentes definidos en la Tabla P y  $R^2$  y  $X^2$  son los sustituyentes definidos en la Tabla 1-48 relevante. Por lo tanto, la Tabla 1 individualiza 250 compuestos de fórmula (Ia), donde para cada fila de la Tabla P, los sustituyentes  $R^2$  y  $X^2$  son como se definen en la Tabla 1; de forma similar, la Tabla 2 individualiza 250 compuestos de fórmula (Ia), donde para cada fila de la Tabla P, los sustituyentes  $R^2$  y  $X^2$  son como se definen en la Tabla 2; y así sucesivamente para las Tablas 3-48.

Cada compuesto descrito en las Tablas 1-48 representa una descripción de un compuesto de acuerdo con el compuesto de fórmula (I\*) y una descripción de acuerdo con el compuesto de fórmula (I\*\*) así como mezclas de estos.

Tabla P

|    | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup>  |
|----|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| 1  | H               | CF <sub>3</sub>    | H               | CH <sub>3</sub> |
| 2  | Cl              | CF <sub>3</sub>    | H               | CH <sub>3</sub> |
| 3  | Br              | CF <sub>3</sub>    | H               | CH <sub>3</sub> |
| 4  | F               | CF <sub>3</sub>    | H               | CH <sub>3</sub> |
| 5  | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | H               | CH <sub>3</sub> |
| 6  | H               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CH <sub>3</sub> |
| 7  | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CH <sub>3</sub> |
| 8  | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CH <sub>3</sub> |
| 9  | F               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CH <sub>3</sub> |
| 10 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CH <sub>3</sub> |
| 11 | H               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 12 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 13 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 14 | F               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 15 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 16 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 17 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 18 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 19 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 20 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CH <sub>3</sub> |
| 21 | H               | CF <sub>3</sub>    | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 22 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 23 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 24 | F               | CF <sub>3</sub>    | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 25 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 26 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 27 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 28 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 29 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 30 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CH <sub>3</sub> |
| 31 | H               | CF <sub>3</sub>    | F               | CH <sub>3</sub> |
| 32 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | F               | CH <sub>3</sub> |
| 33 | Br              | CF <sub>3</sub>    | F               | CH <sub>3</sub> |
| 34 | F               | CF <sub>3</sub>    | F               | CH <sub>3</sub> |
| 35 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | F               | CH <sub>3</sub> |
| 36 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CH <sub>3</sub> |
| 37 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CH <sub>3</sub> |
| 38 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CH <sub>3</sub> |
| 39 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CH <sub>3</sub> |
| 40 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CH <sub>3</sub> |
| 41 | H               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 42 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 43 | Br              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

|    | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup>  |
|----|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| 44 | F               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 45 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 46 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 47 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 48 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 49 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 50 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 51 | H               | CF <sub>3</sub>    | H               | Cl              |
| 52 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | H               | Cl              |
| 53 | Br              | CF <sub>3</sub>    | H               | Cl              |
| 54 | F               | CF <sub>3</sub>    | H               | Cl              |
| 55 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | H               | Cl              |
| 56 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Cl              |
| 57 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Cl              |
| 58 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Cl              |
| 59 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Cl              |
| 60 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Cl              |
| 61 | H               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Cl              |
| 62 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Cl              |
| 63 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Cl              |
| 64 | F               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Cl              |
| 65 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Cl              |
| 66 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Cl              |
| 67 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Cl              |
| 68 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Cl              |
| 69 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Cl              |
| 70 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Cl              |
| 71 | H               | CF <sub>3</sub>    | Br              | Cl              |
| 72 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Br              | Cl              |
| 73 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Br              | Cl              |
| 74 | F               | CF <sub>3</sub>    | Br              | Cl              |
| 75 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Br              | Cl              |
| 76 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Cl              |
| 77 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Cl              |
| 78 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Cl              |
| 79 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Cl              |
| 80 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Cl              |
| 81 | H               | CF <sub>3</sub>    | F               | Cl              |
| 82 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | F               | Cl              |
| 83 | Br              | CF <sub>3</sub>    | F               | Cl              |
| 84 | F               | CF <sub>3</sub>    | F               | Cl              |
| 85 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | F               | Cl              |
| 86 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Cl              |
| 87 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Cl              |

|     | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup> |
|-----|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| 88  | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Cl             |
| 89  | F               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Cl             |
| 90  | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Cl             |
| 91  | H               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 92  | Cl              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 93  | Br              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 94  | F               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 95  | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 96  | H               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 97  | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 98  | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 99  | F               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 100 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Cl             |
| 101 | H               | CF <sub>3</sub>    | H               | Br             |
| 102 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | H               | Br             |
| 103 | Br              | CF <sub>3</sub>    | H               | Br             |
| 104 | F               | CF <sub>3</sub>    | H               | Br             |
| 105 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | H               | Br             |
| 106 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Br             |
| 107 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Br             |
| 108 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Br             |
| 109 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Br             |
| 110 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | H               | Br             |
| 111 | H               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Br             |
| 112 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Br             |
| 113 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Br             |
| 114 | F               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Br             |
| 115 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Cl              | Br             |
| 116 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Br             |
| 117 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Br             |
| 118 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Br             |
| 119 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Br             |
| 120 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | Br             |
| 121 | H               | CF <sub>3</sub>    | Br              | Br             |
| 122 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Br              | Br             |
| 123 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Br              | Br             |
| 124 | F               | CF <sub>3</sub>    | Br              | Br             |
| 125 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Br              | Br             |
| 126 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Br             |
| 127 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Br             |
| 128 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Br             |
| 129 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Br             |
| 130 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | Br             |
| 131 | H               | CF <sub>3</sub>    | F               | Br             |

|     | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup>  |
|-----|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| 132 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | F               | Br              |
| 133 | Br              | CF <sub>3</sub>    | F               | Br              |
| 134 | F               | CF <sub>3</sub>    | F               | Br              |
| 135 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | F               | Br              |
| 136 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Br              |
| 137 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Br              |
| 138 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Br              |
| 139 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Br              |
| 140 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | F               | Br              |
| 141 | H               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 142 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 143 | Br              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 144 | F               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 145 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 146 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 147 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 148 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 149 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 150 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | Br              |
| 151 | H               | CF <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> |
| 152 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> |
| 153 | Br              | CF <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> |
| 154 | F               | CF <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> |
| 155 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | H               | CF <sub>3</sub> |
| 156 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CF <sub>3</sub> |
| 157 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CF <sub>3</sub> |
| 158 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CF <sub>3</sub> |
| 159 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CF <sub>3</sub> |
| 160 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | H               | CF <sub>3</sub> |
| 161 | H               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 162 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 163 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 164 | F               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 165 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 166 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 167 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 168 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 169 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 170 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | CF <sub>3</sub> |
| 171 | H               | CF <sub>3</sub>    | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 172 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 173 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 174 | F               | CF <sub>3</sub>    | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 175 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Br              | CF <sub>3</sub> |

|     | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup>  |
|-----|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| 176 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 177 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 178 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 179 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 180 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | CF <sub>3</sub> |
| 181 | H               | CF <sub>3</sub>    | F               | CF <sub>3</sub> |
| 182 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | F               | CF <sub>3</sub> |
| 183 | Br              | CF <sub>3</sub>    | F               | CF <sub>3</sub> |
| 184 | F               | CF <sub>3</sub>    | F               | CF <sub>3</sub> |
| 185 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | F               | CF <sub>3</sub> |
| 186 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CF <sub>3</sub> |
| 187 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CF <sub>3</sub> |
| 188 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CF <sub>3</sub> |
| 189 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CF <sub>3</sub> |
| 190 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | F               | CF <sub>3</sub> |
| 191 | H               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 192 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 193 | Br              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 194 | F               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 195 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 196 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 197 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 198 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 199 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 200 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> |
| 201 | H               | CF <sub>3</sub>    | H               | F               |
| 202 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | H               | F               |
| 203 | Br              | CF <sub>3</sub>    | H               | F               |
| 204 | F               | CF <sub>3</sub>    | H               | F               |
| 205 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | H               | F               |
| 206 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | F               |
| 207 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | F               |
| 208 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | H               | F               |
| 209 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | H               | F               |
| 210 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | H               | F               |
| 211 | H               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | F               |
| 212 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | F               |
| 213 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Cl              | F               |
| 214 | F               | CF <sub>3</sub>    | Cl              | F               |
| 215 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Cl              | F               |
| 216 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | F               |
| 217 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | F               |
| 218 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | F               |
| 219 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | F               |

|     | X <sup>3</sup>  | R <sup>3</sup>     | X <sup>1</sup>  | R <sup>5</sup> |
|-----|-----------------|--------------------|-----------------|----------------|
| 220 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Cl              | F              |
| 221 | H               | CF <sub>3</sub>    | Br              | F              |
| 222 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | Br              | F              |
| 223 | Br              | CF <sub>3</sub>    | Br              | F              |
| 224 | F               | CF <sub>3</sub>    | Br              | F              |
| 225 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | Br              | F              |
| 226 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | F              |
| 227 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | F              |
| 228 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | F              |
| 229 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | F              |
| 230 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | Br              | F              |
| 231 | H               | CF <sub>3</sub>    | F               | F              |
| 232 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | F               | F              |
| 233 | Br              | CF <sub>3</sub>    | F               | F              |
| 234 | F               | CF <sub>3</sub>    | F               | F              |
| 235 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | F               | F              |
| 236 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | F              |
| 237 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | F              |
| 238 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | F               | F              |
| 239 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | F               | F              |
| 240 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | F               | F              |
| 241 | H               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | F              |
| 242 | Cl              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | F              |
| 243 | Br              | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | F              |
| 244 | F               | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | F              |
| 245 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>    | CF <sub>3</sub> | F              |
| 246 | H               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | F              |
| 247 | Cl              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | F              |
| 248 | Br              | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | F              |
| 249 | F               | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | F              |
| 250 | CF <sub>3</sub> | CF <sub>2</sub> Cl | CF <sub>3</sub> | F              |

Tabla 1

La Tabla 1 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 2

La Tabla 2 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 3

La Tabla 3 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 4

La Tabla 4 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 5

La Tabla 5 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $CH_2CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 6

La Tabla 6 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $CH_2CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 7

La Tabla 7 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $CH_2CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 8

La Tabla 8 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $CH_2CH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 9

La Tabla 9 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 10

La Tabla 10 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 11

La Tabla 11 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 12

La Tabla 12 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 13

La Tabla 13 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es ciclopropilo y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

|    |                                                                                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Tabla 14                                                                                                                                                                  |
| 5  | La Tabla 14 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-Cl, $R^2$ es ciclopropilo y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P. |
|    | Tabla 15                                                                                                                                                                  |
| 10 | La Tabla 15 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-F, $R^2$ es ciclopropilo y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.  |
|    | Tabla 16                                                                                                                                                                  |
| 15 | La Tabla 16 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es N, $R^2$ es ciclopropilo y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.    |
|    | Tabla 17                                                                                                                                                                  |
| 20 | La Tabla 17 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-H, $R^2$ es $OCH_2CH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.   |
|    | Tabla 18                                                                                                                                                                  |
| 25 | La Tabla 18 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-Cl, $R^2$ es $OCH_2CH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.  |
|    | Tabla 19                                                                                                                                                                  |
| 30 | La Tabla 19 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-F, $R^2$ es $OCH_2CH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.   |
|    | Tabla 20                                                                                                                                                                  |
| 35 | La Tabla 20 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es N, $R^2$ es $OCH_2CH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.     |
|    | Tabla 21                                                                                                                                                                  |
| 40 | La Tabla 21 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-H, $R^2$ es $OCH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.       |
|    | Tabla 22                                                                                                                                                                  |
| 45 | La Tabla 22 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-Cl, $R^2$ es $OCH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.      |
|    | Tabla 23                                                                                                                                                                  |
| 50 | La Tabla 23 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-F, $R^2$ es $OCH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.       |
|    | Tabla 24                                                                                                                                                                  |
| 55 | La Tabla 24 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es N, $R^2$ es $OCH_3$ y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.         |
|    | Tabla 25                                                                                                                                                                  |
| 60 | La Tabla 25 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-H, $R^2$ es Cl y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.            |
|    | Tabla 26                                                                                                                                                                  |
|    | La Tabla 26 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde $X^2$ es C-Cl, $R^2$ es Cl y $X^3$ , $R^3$ , $X^1$ , $R^5$ son como se han definido en la Tabla P.           |
|    | Tabla 27                                                                                                                                                                  |

La Tabla 27 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es Cl y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

5 Tabla 28

La Tabla 28 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es Cl y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

10 Tabla 29

La Tabla 29 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es Br y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

15 Tabla 30

La Tabla 30 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es Br y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

20 Tabla 31

La Tabla 31 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es Br y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

25 Tabla 32

La Tabla 32 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es Br y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

30 Tabla 33

La Tabla 33 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es F y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

35 Tabla 34

La Tabla 34 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es F y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

40 Tabla 35

La Tabla 35 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es F y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

45 Tabla 36

La Tabla 36 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es F y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

50 Tabla 37

La Tabla 37 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $OCH_2CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

55 Tabla 38

La Tabla 38 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $OCH_2CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

60 Tabla 39

La Tabla 39 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $OCH_2CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 40

La Tabla 40 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $OCH_2CF_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

5 Tabla 41

La Tabla 41 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $OCH_2CHF_2$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

10 Tabla 42

La Tabla 42 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $OCH_2CHF_2$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

15 Tabla 43

La Tabla 43 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $OCH_2CHF_2$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 44

20

La Tabla 44 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $OCH_2CHF_2$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 45

25

La Tabla 45 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-H,  $R^2$  es  $CH_2OCH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 46

30

La Tabla 46 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-Cl,  $R^2$  es  $CH_2OCH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

Tabla 47

35

La Tabla 47 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es C-F,  $R^2$  es  $CH_2OCH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

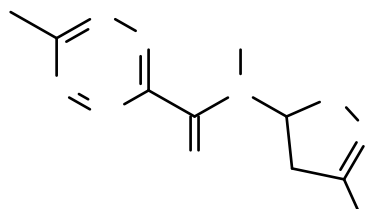
Tabla 48

40

La Tabla 48 proporciona 250 compuestos de fórmula (Ia) donde  $X^2$  es N,  $R^2$  es  $CH_2OCH_3$  y  $X^3$ ,  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $R^5$  son como se han definido en la Tabla P.

La presente invención también proporciona intermediarios útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I). Ciertos intermediarios son novedosos y, como tales, constituyen otro aspecto de la invención. Un grupo de intermediarios novedosos son compuestos de fórmula (Int-I)

45

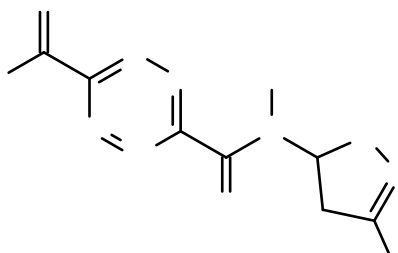


(Int-I)

50

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y  $X^B$  es un halógeno, tal como bromo, o  $X^B$  es ciano, formilo,  $CH=N-OH$  o acetilo; o una de sus sales o *N*-óxidos. Las preferencias para  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I).

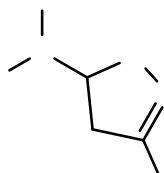
55 Otro grupo de intermediarios novedosos son compuestos de fórmula (Int-II)



(Int-II)

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I);  $X^C$  es  $CH_2$ -halógeno, donde el halógeno es preferentemente bromo o cloro,  $CH=C(R^3)R^4$  o  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  donde  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I); o una de sus sales o *N*-óxidos. Las preferencias para  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I).

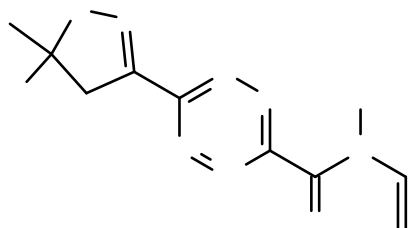
Otro grupo de intermedios novedosos son compuestos de fórmula (Int-III)



(Int-III)

donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I); o una de sus sales o *N*-óxidos. Las preferencias para  $R^1$  y  $R^2$  son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I). A pesar de ello, el compuesto donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno se excluye del alcance de la presente invención, debido a que ya se ha descrito en el estado de la técnica (Magnuson *et al.*, *Journal of Computational Chemistry*, 1998, páginas 1795-1804).

Otro grupo de intermedios novedosos son compuestos de fórmula (Int-IV)



(Int-IV)

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I); o una de sus sales o *N*-óxidos. Las preferencias para  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de un compuesto de fórmula (I).

Algunos ejemplos de compuestos de fórmula (Int-I) proporcionados son aquellos donde  $X^B$  es bromo, cloro, yodo, ciano, formilo,  $CH=NOH$  o acetilo,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno  $CH$ ,  $R^1$  es hidrógeno,  $A^1$  es  $CR^5$  y donde  $R^2$  corresponde a un sustituyente  $R^2$  como se ha definido en cada una de las Tablas 1-48 anteriormente en el contexto de la fórmula (Ia). De este modo, por ejemplo, la Tabla 1 individualiza un compuesto de fórmula (Int-I) donde  $X^B$  es bromo, cloro, yodo, ciano, formilo,  $CH=NOH$  o acetilo,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son cada uno  $CH$ ,  $R^1$  es hidrógeno,  $A^1$  es  $CR^5$  y donde  $R^2$  es como se ha definido en la Tabla 1.

Algunos ejemplos de compuestos de fórmula (Int-II) proporcionados son aquellos donde  $X^C$  es  $CH_2Cl$ ,  $CH_2Br$ ,  $CH=C(CF_3)(3\text{-cloro-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $CH=C(CF_3)(3\text{-bromo-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $CH=C(CF_3)(4\text{-fluoro-3,5-diclorofenilo})$ ,  $CH=C(CF_3)(3,4,5\text{-triclorofenilo})$ ,  $CH=C(CF_3)(3,5\text{-diclorofenilo})$ ,  $CH_2C(OH)(CF_3)(3\text{-cloro-5-}$

trifluorometilfenilo),  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3\text{-bromo-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(-\text{CF}_3)(3,5\text{-diclorofenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(4\text{-fluoro-3,5-diclorofenilo})$  o  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3,4,5\text{-triclorofenilo})$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  son cada uno CH,  $\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^5$  y donde  $\text{R}^2$  es como se ha definido en cada una de las Tablas 1-48 anteriormente en el contexto de la fórmula (Ia). De este modo, por ejemplo, la Tabla 1 individualiza un compuesto de fórmula (Int-II) donde  $\text{X}^c$  es  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)(3\text{-cloro-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)(3\text{-bromo-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)(4\text{-fluoro-3,5-diclorofenilo})$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)(3,4,5\text{-triclorofenilo})$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CF}_3)(3,5\text{-diclorofenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3\text{-cloro-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3\text{-bromo-5-trifluorometilfenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3,5\text{-diclorofenilo})$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(4\text{-fluoro-3,5-diclorofenilo})$  o  $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)(3,4,5\text{-triclorofenilo})$ ,  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  son cada uno CH,  $\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^5$  y donde  $\text{R}^2$  es como se ha definido en la Tabla 1.

Algunos ejemplos de compuestos de fórmula (Int-III) proporcionados son aquellos donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno y donde  $\text{R}^2$  corresponde a un sustituyente  $\text{R}^2$  como se ha definido en cada una de las Tablas 1-48 anteriormente en el contexto de la fórmula (Ia). De este modo, por ejemplo, la Tabla 1 individualiza un compuesto de fórmula (Int-III) donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno y donde  $\text{R}^2$  es como se ha definido en la Tabla 1.

Algunos ejemplos de compuestos de fórmula (Int-IV) proporcionados son aquellos donde  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  son cada uno CH,  $\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^5$  y donde  $\text{R}^3$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  corresponden a un sustituyente  $\text{R}^3$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  como se ha definido en cada una de las Tablas 1-48 anteriormente en el contexto de la fórmula (Ia). De este modo, por ejemplo, la Tabla 1 individualiza un compuesto de fórmula (Int-IV) donde  $\text{A}^2$ ,  $\text{A}^3$  y  $\text{A}^4$  son cada uno CH,  $\text{R}^1$  es hidrógeno,  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^5$  y donde  $\text{R}^3$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son como se han definido en la Tabla 1.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son principios activos valiosos desde el punto de vista de la prevención y/o la curación en el área del control de plagas, incluso con tasas de aplicación bajas, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por las especies de sangre caliente, peces y plantas. Las plagas que se pueden combatir y controlar utilizando los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (donde dicho término incluye la producción de cultivos para productos alimentarios y de fibra), la horticultura y la cría de ganado, animales de compañía, la silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como frutas, grano y madera); aquellas plagas asociadas con el deterioro de estructuras fabricadas por el hombre y la transmisión de enfermedades del ser humano y animales; y también plagas molestas (tales como las moscas).

Los principios activos de acuerdo con la invención actúan contra todas las etapas del desarrollo o solo contra etapas individuales del desarrollo de plagas animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden de los ácaros. La actividad insecticida o acaricida de los principios activos de acuerdo con la invención se puede manifestar de por sí directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, la cual se produce o bien inmediatamente o tan solo después de que haya transcurrido cierto tiempo, por ejemplo, durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una tasa reducida de oviposición y/o eclosión, correspondiendo una actividad satisfactoria a una tasa de destrucción (mortalidad) de al menos de un 50 a un 60%.

Algunos ejemplos de las plagas animales mencionadas previamente son:

del orden de los ácaros, por ejemplo, *Acalitus* spp, *Aculus* spp, *Acaricalus* spp, *Aceria* spp, *Acarus siro*, *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia* spp, *Calipitrimerus* spp., *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Dermatophagoides* spp, *Eotetranychus* spp, *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp, *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp, *Ornithodoros* spp., *Polyphagotarsonus latus*, *Panonychus* spp., *Phyllocoptura oleivora*, *Phytonemus* spp, *Polyphagotarsonemus* spp, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Steneotarsonemus* spp, *Tarsonemus* spp. y *Tetranychus* spp.;

del orden de los anopluros, por ejemplo, *Haematopenus* spp., *Lenognathus* spp., *Pediculus* spp., *Pemphigus* spp. y *Phylloxera* spp.;

del orden de los coleópteros, por ejemplo, *Agriotes* spp., *Amphimallon majale*, *Anomala orientalis*, *Anthonomus* spp., *Aphodius* spp, *Astylus atromaculatus*, *Ataenius* spp, *Atomaria lenealis*, *Chaetocnema tibialis*, *Cerotoma* spp, *Conoderus* spp, *Cosmopolites* spp., *Cotenis nitida*, *Curculio* spp., *Cyclocephala* spp, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Diloboderus abderus*, *Epilachna* spp., *Eremnus* spp., *Heteronychus arator*, *Hypothenemus hampei*, *Lagria vilosa*, *Leptenotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus* spp., *Liogenys* spp, *Maecolaspis* spp, *Maladera castanea*, *Megascelis* spp, *Melighetes aeneus*, *Melolontha* spp., *Myochrous armatus*, *Orycaephilus* spp., *Otiorynchus* spp., *Phyllophaga* spp, *Phlyctenus* spp., *Popillia* spp., *Psylliodes* spp., *Rhyssomatus aubtilis*, *Rhizopertha* spp., *Scarabeidae*, *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Somaticus* spp, *Sphenophorus* spp, *Sternechus sus aignatus*, *Tenebrio* spp., *Tribolium* spp. y *Trogoderma* spp.;

del orden de los dípteros, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp, *Antherigona soccata*, *Bactrocea oleae*, *Bibio hortulanus*, *Bradysia* spp, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis* spp., *Chrysomyia* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus* spp., *Delia* spp, *Drosophila melanogaster*, *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Geomyza tripunctata*, *Glossena* spp., *Hypoderma* spp., *Hyppobosca* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Melanagromyza* spp., *Musca* spp., *Oestrus* spp., *Orseolia* spp., *Oscenella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Rhagoletis* spp, *Rivelia quadrifasciata*, *Scatella* spp,

*Sciara* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp. y *Tipula* spp.;

del orden de los hemípteros, por ejemplo, *Acanthocoris scabrator*, *Acrosternum* spp., *Adelphocoris leneolatus*, *Amblypelta nitida*, *Bathycorisia thalassena*, *Blissus* spp., *Cimex* spp., *Clavigralla tomentosicollis*, *Creontiades* spp., *Distantiella theobroma*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus* spp., *Edessa* spp., *Euchistus* spp., *Eurydema pulchrum*, *Eurygaster* spp., *Halyomorpha halys*, *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Lygus* spp., *Margarodes* spp., *Murgantia histrionica*, *Neomegalotomus* spp., *Nesidiocoris tenuis*, *Nezara* spp., *Nysius simulans*, *Oebalus ensularis*, *Piesma* spp., *Piezodorus* spp., *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scaptocoris castanea*, *Scotenophara* spp., *Thyanta* spp., *Triatoma* spp., *Vatiga illudens*;

*Acyrtosium pisum*, *Adalges* spp., *Agalliana ensigera*, *Agonoscena targionii*, *Aleurodicus* spp., *Aleurocanthus* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus floccosus*, *Aleyrodes brassicae*, *Amarasca biguttula*, *Amritodus atkinsoni*, *Aonidiella* spp., *Aphididae*, *Aphis* spp., *Aspidiotus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bactericera cockerelli*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Cacopsylla* spp., *Cavariella aegopodii* Scop., *Ceroplaster* spp., *Chrysomphalus aonidium*, *Chrysomphalus dictyospermi*, *Cicadella* spp., *Cofana spectra*, *Cryptomyzus* spp., *Cicadulena* spp., *Coccus hesperidum*, *Dalbulus maidis*, *Dialeurodes* spp., *Diaphorena citri*, *Diuraphis noxia*, *Dysaphis* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma larigerum*, *Erythroneura* spp., *Gascardia* spp., *Glycaspis brimblecombei*, *Hyadaphis pseudobrassicae*, *Hyalopterus* spp., *Hyperomyzus pallidus*, *Idioscopus clypealis*, *Jacobiasca lybica*, *Laodelphax* spp., *Lecanium corni*, *Lepidosaphes* spp., *Lopaphis erysimi*, *Lyogenys maidis*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva* spp., *Metcalfa pruenosa*, *Metopolophium dirhodum*, *Myndus crudus*, *Myzus* spp., *Neotoxoptera* sp., *Nephotettix* spp., *Nilaparvata* spp., *Nippolachnus piri* Mats., *Odonaspis ruthae*, *Oregma lanigera* Zehnter, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza cockerelli*, *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Perkinsiella* spp., *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Planococcus* spp., *Pseudaulacaspis* spp., *Pseudococcus* spp., *Pseudatomoscelis seriatus*, *Psylla* spp., *Pulvenaria aethiopica*, *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Recilia dorsalis*, *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoideus* spp., *Schizaphis* spp., *Sitobion* spp., *Sogatella furcifera*, *Spissistilus festenus*, *Tarophagus Proserpina*, *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Tridiscus sporoboli*, *Trionymus* spp., *Trioza erytrae*, *Unaspis citri*, *Zygena flammigera*, *Zygenidia scutellaris*;

del orden de los himenópteros, por ejemplo, *Acromyrmex*, *Arge* spp., *Atta* spp., *Cephus* spp., *Diprion* spp., *Diprionidae*, *Gilpenia polytoma*, *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Slenopsis envicta*, *Solenopsis* spp. y *Vespa* spp.;

del orden de los isópteros, por ejemplo, *Coptotermes* spp., *Cornitermes cumulans*, *Encisitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Mastotermes* spp., *Microtermes* spp., *Reticulitermes* spp.; *Solenopsis gemenate*;

del orden de los lepidópteros, por ejemplo, *Acleris* spp., *Adoxophyes* spp., *Aegeria* spp., *Agrotis* spp., *Alabama argillaceae*, *Amylois* spp., *Anticarsia gemmatilis*, *Archips* spp., *Argyresthia* spp., *Argyrotaenia* spp., *Autographa* spp., *Bucculatrix thurberiella*, *Busseola fusca*, *Cadra cautella*, *Carposena nipponensis*, *Chilo* spp., *Choristoneura* spp., *Chrysoteuchia topiaria*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Colias lesbia*, *Cosmophila flava*, *Crambus* spp., *Crociodolomia benotialis*, *Cryptophlebia leucotreta*, *Cydalima perspectalis*, *Cydia* spp., *Diaphania perspectalis*, *Diatraea* spp., *Diparopsis castanea*, *Earias* spp., *Eldana saccharena*, *Ephesia* spp., *Epenotia* spp., *Estigmene acrea*, *Etiella zenckenella*, *Eucosma* spp., *Eupoecilia ambiguella*, *Euproctis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia jaculiferia*, *Grapholita* spp., *Hedya nubiferana*, *Heliothis* spp., *Hellula undalis*, *Herpetogramma* spp., *Hyphantria cunea*, *Keiferia lycopersicella*, *Lasmopalpus lignosellus*, *Leucoptera scitella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia botrana*, *Loxostege bifidalis*, *Lymantria* spp., *Lyonetia* spp., *Malacosoma* spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Mythimna* spp., *Noctua* spp., *Operophtera* spp., *Orniodes endica*, *Ostreia nubialis*, *Pammene* spp., *Pandemis* spp., *Panolis flammea*, *Papaipema nebris*, *Pectenophora gossypiella*, *Perileucoptera coffeella*, *Pseudaletia unipuncta*, *Phthorimaea operculella*, *Pieris rapae*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prays* spp., *Pseudoplusia* spp., *Rachiplusia nu*, *Richia albicosta*, *Scirpophaga* spp., *Sesamia* spp., *Sparganothis* spp., *Spodoptera* spp., *Sylepta derogate*, *Synanthedon* spp., *Thaumatopoea* spp., *Tortrix* spp., *Trichoplusia ni*, *Tuta absoluta* y *Yponomeuta* spp.;

del orden de los malófagos, por ejemplo, *Damalene* spp. y *Trichodectes* spp.;

del orden de los ortópteros, por ejemplo, *Blatta* spp., *Blattella* spp., *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Neocurtilla hexadactyla*, *Periplaneta* spp., *Scapteriscus* spp. y *Schistocerca* spp.;

del orden de los psocópteros, por ejemplo, *Liposcelis* spp.;

del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Ceratophyllus* spp., *Ctenocephalides* spp. y *Xenopsylla cheopis*;

del orden de los tisanópteros, por ejemplo, *Calliothrips phaseoli*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercenothrips* spp., *Parthenothrips* spp., *Scirtothrips aurantii*, *Sericothrips variabilis*, *Taeniothrips* spp., *Thrips* spp.;

del orden de los tisanuros, por ejemplo, *Lepisma saccharena*.

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

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

Las composiciones y/o métodos de la presente invención también se pueden utilizar en cualquier cultivo ornamental y/o vegetal, que incluye flores, arbustos, árboles latifolios o perennifolios.

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

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

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

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

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

En un aspecto adicional, la invención también se puede referir a un método para controlar el daño provocado a las plantas y partes de estas por nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendo parasitarios y ectoparasitarios), especialmente nematodos parasitarios de plantas tales como los nematodos noduladores de las raíces, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nematodos galígenos de las semillas, especies de *Anguina*; nematodos del tallo y las hojas, especies de *Aphelenchoides*; nematodos de aguijón, *Eelolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos anillados, especies de *Criconea*, especies de *Criconemella*, especies de *Criconemoides*, especies de *Mesocriconea*; nematodos del tallo y el bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci* y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos de punzón, especies de *Dolichodorus*; nematodos en espiral, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de vaina y envoltantes, especies de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especies de *Hoploaimus*; falsos nematodos nodulares de la raíz, especies de *Nacobbus*; nematodos aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos alfiler, especies de *Pratylenchus*; nematodos inductores de lesiones, *Pratylenchus neglectus*, *Pratylenchus penetrans*, *Pratylenchus curvatus*, *Pratylenchus goodeyi* y otras especies de *Pratylenchus*; nematodos barrenadores, *Radopholus similis* y otras especies de *Radopholus*; nematodos reniformes, *Rotylenchus robustus*, *Rotylenchus reniformis* y otras especies de *Rotylenchus*; especies de *Scutellonema*; nematodos de la atrofia radicular, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrichodorus*; nematodos del raquitismo, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de los cítricos, especies de *Tylenchulus*; nematodos daga, especies de *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parasitarios de las plantas, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp. y *Quinisulcius* spp.

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

Se debe sobreentender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas, como el bromoxinilo, o a clases de herbicidas tales como los inhibidores de ALS, EPSPS, GS, HPPD y PPO. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo es la canola de verano Clearfield®. Los ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, p. ej., las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

También se debe sobreentender que los cultivos son aquellos que son resistentes por naturaleza o se han modificado para que sean resistentes a insectos dañinos. Esto incluye plantas que han sido transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, para que sean capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente tales como, por ejemplo, las conocidas que proceden de bacterias productoras de toxinas. Los ejemplos de toxinas que pueden ser expresadas incluyen  $\delta$ -endotoxinas, proteínas insecticidas vegetativas (Vip), proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, y toxinas producidas por escorpiones, arácnidos, avispa y hongos.

Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que exprese la toxina de *Bacillus thuringiensis* es el maíz Bt KnockOut® (Syngenta Seeds). Un ejemplo de un cultivo que comprende más de un gen que codifica resistencia a insecticidas y que expresa de este modo más de una toxina es VipCot® (Syngenta Seeds). Los cultivos o el material seminal de estos también pueden ser resistentes a múltiples tipos de plagas (los denominados eventos transgénicos apilados cuando se crean mediante modificación genética). Por ejemplo, una planta puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida a la vez que es tolerante a herbicidas, por ejemplo, Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

Otras áreas de uso de las composiciones de acuerdo con la invención son la protección de mercancías almacenadas y almacenes y la protección de materias primas, tales como madera, textiles, revestimientos de suelos o edificios, y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de seres humanos, animales domésticos y ganado productivo contra plagas del tipo mencionado.

La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros portadores de enfermedades; remítase también a [http://www.who.int/malaria/vector\\_control/irs/en/](http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/)). En una realización, el método para controlar plagas comprende aplicar las composiciones de la invención a las plagas diana, a su ubicación o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, difusión o inmersión. A modo de ejemplo, una

aplicación de tipo IRS (siglas en inglés de pulverización residual de interiores) de una superficie, tal como la superficie de una pared, un techo o un suelo, queda contemplada por el método de la invención. En otra realización, se contempla la aplicación de tales composiciones a un sustrato tal como un material de tipo tela o no tejido en forma de (o que se puede emplear para elaborar) redes, ropa, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

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

Los sustratos, incluidos los materiales de tipo tela, no tejidos o redes, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana, o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliacrilonitrilo o similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento de textiles son conocidos, p. ej., WO2008151984, WO2003034823, US5631072, WO2005064072, WO2006128870, EP1724392, WO2005113886 o WO2007090739.

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

En el campo de la inyección/tratamiento de troncos de árboles, los compuestos de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuados contra insectos barrenadores de la madera del orden de los lepidópteros, tal como se ha mencionado anteriormente, y del orden de los coleópteros, especialmente contra los barrenadores de la madera enumerados en las siguientes tablas X e Y:

Tabla X. Ejemplos de barrenadores de la madera exóticos de importancia económica.

| Familia      | Especie                          | Hospedador o cultivo infestado |
|--------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Buprestidos  | <i>Agrilus planipennis</i>       | Fresno                         |
| Cerambycidos | <i>Anoplura glabripennis</i>     | Maderas duras                  |
| Escolitinos  | <i>Xylosandrus crassiusculus</i> | Maderas duras                  |
|              | <i>X. mutilatus</i>              | Maderas duras                  |
|              | <i>Tomicus piniperda</i>         | Coníferas                      |

Tabla Y. Ejemplos de barrenadores de la madera nativos de importancia económica.

| Familia      | Especie                       | Hospedador o cultivo infestado                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buprestidos  | <i>Agrilus anxius</i>         | Abedul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|              | <i>Agrilus politus</i>        | Sauce, Arce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|              | <i>Agrilus sayi</i>           | Baya, <i>Comptonia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|              | <i>Agrilus vittaticollis</i>  | Manzana, Pera, Arándano, Amelanchier, Espino blanco                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|              | <i>Chrysobothris femorata</i> | Manzana, Damasco, Haya, Arce negundo, Cereza, Castaña, Grosella, Olmo, Espino blanco, Almez, Nogal americano, Castaño de indias, Tilo, Arce, Fresno de Montaña, Roble, Pecán, Pera, Durazno, Caqui, Ciruela, Álamo, Membrillo, Ciclamor, Amelanchier, Sicomoro, Nuez, Sauce                                                     |
|              | <i>Texania campestris</i>     | Tilo Americano, Haya, Arce, Roble, Sicomoro, Sauce, Álamo amarillo                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Cerambycidos | <i>Goes pulverulentus</i>     | Haya, Olmo, Roble de Nuttall, Sauce, Roble negro, Roble de corteza de cerezo, Roble de agua, Sicomoro                                                                                                                                                                                                                           |
|              | <i>Goes tigrinus</i>          | Roble                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|              | <i>Neoclytus acuminatus</i>   | Fresno, Nogal americano, Roble, Nuez, Abedul, Haya, Arce, Carpe lupulino del este, Cornejo, Caqui, Ciclamor, Acebo, Almez, Falsa Acacia, Acacia de tres espinas, Álamo amarillo, Castaño, Naranja de Luisiana, Sassafras, Lila, Caoba de la montaña, Pera, Cereza, Ciruela, Durazno, Manzana, Olmo, Tilo americano, Liquidámbar |

| Familia     | Especie                              | Hospedador o cultivo infestado                                                                                                                                       |
|-------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | <i>Neoptychodes trilineatus</i>      | Higo, Aliso, Mora, Sauce, Almez occidental                                                                                                                           |
|             | <i>Oberea ocellata</i>               | Zumaque, Manzana, Durazno, Ciruela, Pera, Grosella, Mora                                                                                                             |
|             | <i>Oberea tripunctata</i>            | Cornejo, Viburnum, Olmo, Oxidendro, Arándano, Rododendro, Azaleas, Laurel, Álamo, Sauce, Mora                                                                        |
|             | <i>Oncideres cingulata</i>           | Nogal americano, Pecán, Caqui, Olmo, Oxidendro, Tilo americano, Acacia de tres espinas, Cornejo, Eucalipto, Roble, Almez, Arce, Árboles frutales                     |
|             | <i>Saperda calcarata</i>             | Álamo                                                                                                                                                                |
|             | <i>Strophiona nitens</i>             | Castaño, Roble, Nogal americano, Nuez, Haya, Arce                                                                                                                    |
|             | <i>Corthylus columbianus</i>         | Arce, Roble, Álamo amarillo, Haya, Arce negundo, Sicamoro, Abedul, Tilo Americano, Castaño, Olmo                                                                     |
| Escolitinos | <i>Dendroctonus frontalis</i>        | Pino                                                                                                                                                                 |
|             | <i>Dryocoetes betulae</i>            | Abedul, Liquidámbar, Cereza silvestre, Haya, Pera                                                                                                                    |
|             | <i>Monarthrum fasciatum</i>          | Roble, Arce, Abedul, Castaño, Liquidámbar, Tupelo, Álamo, Nogal americano, Mimosa, Manzano, Durazno, Pino                                                            |
|             | <i>Phloeotribus liminaris</i>        | Durazno, Cereza, Ciruela, Cereza Negra, Olmo, Mora, Fresno de montaña                                                                                                |
|             | <i>Pseudopityophthorus pruinosus</i> | Roble, Haya Americana, Cereza negra, Ciruela Chickasaw, Castaño, Arce, Nogal americano, Carpes, Carpe lupulino                                                       |
|             | <i>Paranthrene simulans</i>          | Roble, Castaña americana                                                                                                                                             |
| Sésidos     | <i>Sannina uroceriformis</i>         | Caqui                                                                                                                                                                |
|             | <i>Synanthedon exitiosa</i>          | Durazno, Ciruela, Nectarina, Cereza, Damasco, Almendra, Cereza negra                                                                                                 |
|             | <i>Synanthedon pictipes</i>          | Durazno, Ciruela, Cereza, Haya, Cereza negra                                                                                                                         |
|             | <i>Synanthedon rubrofascia</i>       | Nyssa                                                                                                                                                                |
|             | <i>Synanthedon scitula</i>           | Cornejo, Pecán, Nogal americano, Roble, Castaño, Haya, Abedul, Cereza negra, Olmo, Fresno de la montaña, Viburno, Sauce, Manzana, Níspero, <i>Physocarpus</i> , Baya |
|             | <i>Vitacea polistiformis</i>         | Uva                                                                                                                                                                  |

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

En particular, la presente invención se puede utilizar para controlar plagas de insectos que se alimentan de las raíces de pasto, que incluyen larvas blancas (tales como *Cyclocephala* spp. (por ejemplo, el escarabajo enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus* spp. (por ejemplo, el gusano blanco europeo, *R. majalis*), *Cotinus* spp. (por ejemplo, el escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia* spp. (por ejemplo, el escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga* spp. (por ejemplo, el escarabajo de mayo/junio), *Ataenius* spp. (por ejemplo, el escarabajo negro del pasto, *A. spretulus*), *Maladera* spp. (por ejemplo, el escarabajo del jardín asiático, *M. castanea*) y *Tomarus* spp.), perlas de tierra (*Margarodes* spp.), grillos topo (leonado, meridional y de alas cortas; *Scapteriscus* spp., *Gryllotalpa africana*) y larvas de tipúlidos (tipúlido europeo, *Tipula* spp.).

La presente invención también se puede utilizar para controlar plagas de insectos del pasto que se alojan en la paja, que incluyen gardamas (tales como el cogollero del maíz *Spodoptera frugiperda*, y el cogollero común *Pseudaletia unipuncta*), gusanos cortadores, gorgojos (*Sphenophorus* spp., tales como *S. venatus verstitus* y *S. parvulus*) y polillas del césped (tales como *Crambus* spp. y la polilla del césped tropical, *Herpetogramma phaeopteralis*).

La presente invención también se puede utilizar para controlar plagas de insectos del pasto que viven sobre el suelo y se alimentan de las hojas de pasto, que incluyen chinches (tales como las chinches meridionales, *Blissus insularis*), ácaro de la grama común (*Eriophyes cynodoniensis*), gorgojos del pasto de rodas (*Antonina graminis*), cercopóideos de dos líneas (*Prospapia bicincta*), cicadélidos, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y áfidos verdes.

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

En el sector de la higiene, las composiciones de acuerdo con la invención son activas contra ectoparásitos tales como

garrapatas duras, garrapatas blandas, ácaros de la sarna, ácaros de cosechas, moscas (masticadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos del pelo, piojos de aves y pulgas.

Algunos ejemplos de dichos parásitos son:

Del orden de los anopluros: *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp. y *Phthirus* spp., *Solenopotes* spp.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear como agentes pesticidas en forma no modificada, pero en general se formulan en composiciones de varias formas utilizando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden presentarse en varias formas físicas, p. ej., en forma de polvos espolvoreables, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, comprimidos dispersables en agua, pellets efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspensiones en aceite, dispersiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones, suspensiones de cápsulas, gránulos emulsionables, líquidos solubles, concentrados solubles en agua (con agua o un disolvente orgánico miscible en agua como portador), películas poliméricas impregnadas o en otras formas conocidas, p. ej., descritas en el Manual sobre desarrollo y empleo de las especificaciones de la FAO y la OMS para pesticidas, Naciones Unidas, primera edición, segunda revisión (2010). Tales formulaciones pueden utilizarse directamente o diluirse antes de su uso. Las diluciones pueden prepararse, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones pueden prepararse, p. ej., mezclando el principio activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, disoluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también pueden formularse con otros adyuvantes tales como sólidos finamente divididos, aceites minerales, aceites de origen vegetal o animal, aceites modificados de origen vegetal o animal, disolventes orgánicos, agua, sustancias tensioactivas o combinaciones de estos.

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un portador poroso. Esto permite liberar los principios activos en el entorno en cantidades controladas (p. ej., liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro comprendido entre 0.1 y 500 micras. Contienen principios activos en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 25 y un 95% en peso del peso de la cápsula. Los principios activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una solución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, gomas naturales o sintéticas, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliacrilonitrilo, poliácido, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano o polímeros modificados químicamente y xantatos de almidón u otros polímeros conocidos por el experto en la técnica. Como alternativa, se pueden formar microcápsulas muy finas en las que el principio activo está contenido en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas en sí no están encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para preparar las composiciones de acuerdo con la invención son conocidos *per se*. Como portadores líquidos se pueden utilizar: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídridos de ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos del ácido acético, alcohol diacetónico, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico del dietilenglicol, éter etílico del dietilenglicol, éter metílico del dietilenglicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico del dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etilo, etilenglicol, éter butílico del etilenglicol, éter metílico del etilenglicol, gamma-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, cetona isoamil metílica, cetona isobutil metílica, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol, ácido propiónico, lactato de propilo, carbonato de propileno, propilenglicol, éter metílico del propilenglicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, éter metílico del propilenglicol, éter metílico del dietilenglicol, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular superior, tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, *N*-metil-2-pirrolidona y similares.

Algunos portadores sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla de tipo pirofilita, sílice, arcilla de tipo atapulgita, diatomita, caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, vainas de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina y sustancias similares.

Pueden utilizarse convenientemente un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un portador antes de ser utilizadas. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas, y pueden utilizarse como emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión, o con otros fines. Las sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de dietanolamónio; sales de alquilarylsulfonatos, tales como dodecylbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquilenol, tales como nonilfenol etoxilado; productos de adición de alcohol/óxido de alquilenol, tales como alcohol tridecílico etoxilado; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales sulfosuccinato, tales como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminos cuaternarios, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de tipo mono- y dialquilsulfato; y además otras sustancias descritas, p. ej., en *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981.

Otros adyuvantes que pueden utilizarse en formulaciones pesticidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, agentes auxiliares de mezcla, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y tampones neutralizantes o que modifican el pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de la captación, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen animal o vegetal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites y derivados oleosos. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención está comprendida generalmente entre un 0.01 y un 10%, en función de la mezcla que se ha de aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso puede añadirse a un tanque de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos oleosos preferidos comprenden aceites minerales o un aceite de origen vegetal, por ejemplo, aceite de colza, aceite de oliva o aceite de girasol, aceite vegetal emulsionado, ésteres alquílicos de aceites de origen vegetal, por ejemplo,

derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo bovino. Los aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos  $C_8$ - $C_{22}$ , especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos  $C_{12}$ - $C_{18}$ , por ejemplo, los ésteres metílicos del ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Muchos de los derivados oleosos se describen en *Compendium of Herbicide Adjuvants*, 10.<sup>a</sup> edición, Southern Illinois University, 2010.

Las composiciones de la invención comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y entre un 1 y un 99.9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales pueden formularse preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.

Las tasas de aplicación varían dentro de unos límites amplios y dependen de la naturaleza de la tierra, el método de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que ha de controlarse, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el momento de la aplicación y el cultivo objetivo. A modo de guía general, los compuestos pueden aplicarse con una tasa comprendida entre 1 y 2000 l/ha, especialmente entre 10 y 1000 l/ha.

Las formulaciones preferidas pueden presentar las siguientes composiciones (% en peso):

#### Concentrados emulsionables:

principio activo: de un 1 a un 95%, preferentemente de un 60 a un 90%  
 agente tensioactivo: de un 1 a un 30%, preferentemente de un 5 a un 20%  
 portador líquido: de un 1 a un 80%, preferentemente de un 1 a un 35%

#### Polvos:

principio activo: de un 0.1 a un 10%, preferentemente de un 0.1 a un 5%  
 portador sólido: de un 99.9 a un 90%, preferentemente de un 99.9 a un 99%

#### Concentrados en suspensión:

principio activo: de un 5 a un 75%, preferentemente de un 10 a un 50%  
 agua: de un 94 a un 24%, preferentemente de un 88 a un 30%  
 agente tensioactivo: de un 1 a un 40%, preferentemente de un 2 a un 30%

#### Polvos humectables:

principio activo: de un 0.5 a un 90%, preferentemente de un 1 a un 80%  
 agente tensioactivo: de un 0.5 a un 20%, preferentemente de un 1 a un 15%  
 portador sólido: de un 5 a un 95%, preferentemente de un 15 a un 90%

#### Gránulos:

principio activo: de un 0.1 a un 30%, preferentemente de un 0.1 a un 15%  
 portador sólido: de un 99.5 a un 70%, preferentemente de un 97 a un 85%

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención adicionalmente pero sin limitarla.

| <u>Polvos humectables</u>                                      | a)   | b)   | c)   |
|----------------------------------------------------------------|------|------|------|
| principios activos                                             | 25 % | 50 % | 75 % |
| lignosulfonato de sodio                                        | 5 %  | 5 %  | -    |
| laurilsulfato de sodio                                         | 3 %  | -    | 5 %  |
| diisobutilnaftalenosulfonato de sodio                          | -    | 6 %  | 10 % |
| éter de fenol y polietilenglicol (7-8 mol de óxido de etileno) | -    | 2 %  | -    |
| ácido silícico muy disperso                                    | 5 %  | 10 % | 10 % |
| caolín                                                         | 62 % | 27 % | -    |

Se mezcla la combinación exhaustivamente con los adyuvantes y se muele la mezcla exhaustivamente en un molino adecuado, para proporcionar polvos humectables que pueden diluirse con agua para obtener suspensiones de la concentración deseada.

| Polvos para el tratamiento de semillas en seco | a)   | b)   | c)   |
|------------------------------------------------|------|------|------|
| principios activos                             | 25 % | 50 % | 75 % |
| aceite mineral ligero                          | 5 %  | 5 %  | 5 %  |
| ácido silícico muy disperso                    | 5 %  | 5 %  | -    |
| caolín                                         | 65 % | 40 % | -    |
| talco                                          | -    |      | 20 % |

Se mezcla la combinación exhaustivamente con los adyuvantes y se muele la mezcla exhaustivamente en un molino adecuado, para proporcionar polvos que pueden emplearse directamente para el tratamiento de semillas.

| Concentrado emulsionable                                            |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| principios activos                                                  | 10 % |
| éter de octilfenol y polietilenglicol (4-5 mol de óxido de etileno) | 3 %  |
| dodecilsulfonato de calcio                                          | 3 %  |
| éter de poliglicol y aceite de ricino (35 mol de óxido de etileno)  | 4 %  |
| ciclohexanona                                                       | 30 % |
| mezcla de xilenos                                                   | 50 % |

5

Pueden obtenerse emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden utilizarse en la protección de plantas, a partir de este concentrado diluyendo con agua.

| Polvos             | a)   | b)   | c)   |
|--------------------|------|------|------|
| principios activos | 5 %  | 6 %  | 4 %  |
| talco              | 95 % | -    | -    |
| caolín             | -    | 94 % | -    |
| relleno mineral    | -    | -    | 96 % |

10

Se obtienen polvos listos para usar mezclando la combinación con el portador y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden emplear en revestimientos en seco para semillas.

| Gránulos extruidos      |      |
|-------------------------|------|
| principios activos      | 15 % |
| lignosulfonato de sodio | 2 %  |
| carboximetilcelulosa    | 1 %  |
| caolín                  | 82 % |

15

Se mezcla la combinación y se muele con los adyuvantes, y se humedece la mezcla con agua. Se extruye la mezcla y después se seca en una corriente de aire.

| Gránulos recubiertos                  |      |
|---------------------------------------|------|
| principios activos                    | 8 %  |
| polietilenglicol (peso molecular 200) | 3 %  |
| caolín                                | 89 % |

20

La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en una mezcladora, sobre el caolín humedecido con polietilenglicol. De esta forma se obtienen gránulos recubiertos que no generan polvo.

#### Concentrado en suspensión

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| principios activos                                                 | 40 % |
| propilenglicol                                                     | 10 % |
| éter de nonilfenol y polietilenglicol (15 mol de óxido de etileno) | 6 %  |
| lignosulfonato de sodio                                            | 10 % |
| carboximetilcelulosa                                               | 1 %  |
| aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)       | 1 %  |
| agua                                                               | 32 % |

25

Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Utilizando tales diluciones, pueden tratarse tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y pueden

protegerse contra la infestación por microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

#### Concentrado fluido para el tratamiento de semillas

|                                                                       |        |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|
| principios activos                                                    | 40 %   |
| propilenglicol                                                        | 5 %    |
| copolímero de butanol OP/OE                                           | 2 %    |
| triestirenofenol con 10-20 moles de OE                                | 2 %    |
| 1,2-bencisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua) | 0.5 %  |
| sal cálcica de pigmento monoazo                                       | 5 %    |
| aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75% en agua)          | 0.2 %  |
| agua                                                                  | 45.3 % |

5 Se mezcla íntimamente la combinación finamente molida con los adyuvantes, para obtener un concentrado en suspensión a partir del cual pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada mediante dilución con agua. Utilizando tales diluciones, pueden tratarse tanto plantas vivas como material de propagación vegetal y pueden protegerse contra la infestación por microorganismos mediante pulverización, vertido o inmersión.

#### 10 Suspensión de cápsulas de liberación lenta

Se mezclan 28 partes de la combinación con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de una mezcla de diisocianato de tolueno/polifenilisocianato de polimetileno (8:1). Se emulsiona esta mezcla en una mezcla de 1.2 partes de alcohol polivinílico, 0.05 partes de un desespumante y 51.6 partes de agua, hasta que se obtiene el tamaño de partícula deseado. Se añade a esta emulsión una mezcla de 2.8 partes de 1,6-diaminohexano en 5.3 partes de agua. Se agita la mezcla hasta que finaliza la reacción de polimerización. La suspensión de cápsulas obtenida se estabiliza añadiendo 0.25 partes de un espesante y 3 partes de un agente dispersante. La formulación de suspensión de cápsulas contiene un 28% de los principios activos. El diámetro medio de las cápsulas es de 8-15 micras. La formulación resultante se aplica a las semillas como una suspensión acuosa en un aparato adecuado para dicho fin.

20 Los tipos de formulación incluyen un concentrado emulsionable (CE), un concentrado en suspensión (CS), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsulas (SC), un gránulo dispersable en agua (GD), un gránulo emulsionable (GE), una emulsión, agua en aceite (EAc), una emulsión, aceite en agua (EAg), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (DO), un fluido miscible en aceite (FAC), un líquido miscible en aceite (LAc), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (LU), un concentrado técnico (CT), un concentrado dispersable (CD), un polvo humectable (PH), un granulado soluble (GS) o cualquier formulación técnicamente posible combinada con adyuvantes agrícola-mente aceptables.

30 La actividad de las composiciones de acuerdo con la invención puede ampliarse considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes mediante la adición de otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas. Las mezclas de los compuestos de fórmula (I) con otros principios activos como insecticidas, acaricidas y/o fungicidas también pueden presentar otras ventajas sorprendentes, las cuales también pueden describirse, en un sentido más amplio, como actividad sinérgica. Por ejemplo, una mejor tolerancia por parte de las plantas, una menor fitotoxicidad, la posibilidad de controlar los insectos en las diferentes etapas de su desarrollo, o un mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o la mezcla, durante su almacenamiento o durante su uso.

35 Las adiciones adecuadas a los principios activos de la presente son, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de principios activos: compuestos orgánicos de fósforo, derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilnamino, macrólidos, neonicotinoides y preparados de *Bacillus thuringiensis*. Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula (I) con principios activos (la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado del grupo constituido por los compuestos descritos en las Tablas 1-48 y la Tabla A de la presente invención"):

45 un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias constituido por aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, un acaricida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1,1-bis(4-clorofenil)-2-etoxietanol (nombre según la IUPAC) (910) + TX, benzenosulfonato de 2,4-diclorofenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1059) + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida (nombre según la IUPAC) (1295) + TX, sulfona 4-clorofenil fenilica (nombre según la IUPAC) (981) + TX, abamectina (1) + TX, acequinocilo (3) + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, amiditió (870) + TX, amidoflomet [CCN] + TX, amidoatioato (872) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, aramita (881) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azobenceno (nombre según la IUPAC) (888) + TX, azociclotina (46) + TX, azotoato (889) + TX, benomilo (62) + TX, benoxafós (nombre alternativo) [CCN] + TX,

benzoximato (71) + TX, benzoato de bencilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, bifenazato (74) + TX, bifentrina (76) + TX, binapacril (907) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromociclono (918) + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bromopropilato (94) + TX, buprofezina (99) + TX, butocarboxim (103) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, carbofenotión (947) + TX, CGA 50'439 (código de desarrollo) (125) + TX, quinometionato (126) + TX, clorbensida (959) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenetol (968) + TX, clorfensón (970) + TX, clorfensulfuro (971) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorobencilato (975) + TX, cloromebuform (977) + TX, clorometiurón (978) + TX, cloropropilato (983) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortiofós (994) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, clofentezina (158) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxi-fós (1010) + TX, cufraneb (1013) + TX, ciantoato (1020) + TX, ciflumetofeno (n.º de Reg. CAS: 400882-07-7) + TX, cihalotrina (196) + TX, cihexatina (199) + TX, cipermetrina (201) + TX, DCPM (1032) + TX, DDT (219) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfón (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diazinona (227) + TX, diclofluanida (230) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicofol (242) + TX, dicrotofós (243) + TX, dienoclor (1071) + TX, dimefox (1081) + TX, dimetoato (262) + TX, dinactina (nombre alternativo) (653) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-dicloxina (1089) + TX, dinobutón (269) + TX, dinocap (270) + TX, dinocap-4 [CCN] + TX, dinocap-6 [CCN] + TX, dinoción (1090) + TX, dinopentón (1092) + TX, dinosulfón (1097) + TX, dinoterbón (1098) + TX, dioxatión (1102) + TX, difenilsulfona (nombre según la IUPAC) (1103) + TX, disulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, disulfotón (278) + TX, DNOC (282) + TX, dofenapina (1113) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, EPN (297) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etión (309) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etoxazol (320) + TX, etrimfós (1142) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenazaquina (328) + TX, óxido de fenbutatina (330) + TX, fenotiocarb (337) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fenpiroximato (345) + TX, fensón (1157) + TX, fentrifanilo (1161) + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, fluacripirim (360) + TX, fluzurón (1166) + TX, flubencimina (1167) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenoxurón (370) + TX, flumetrina (372) + TX, fluorbensida (1174) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, gamma-HCH (430) + TX, gliodina (1205) + TX, halfenprox (424) + TX, heptenofós (432) + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1216) + TX, hexitiazox (441) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isocarbofós (nombre alternativo) (473) + TX, O-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, lindano (430) + TX, lufenurón (490) + TX, malatión (492) + TX, malonobeno (1254) + TX, mecarbam (502) + TX, mefosfolano (1261) + TX, mesulfeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, metacri-fós (1266) + TX, metamidofós (527) + TX, metidatión (529) + TX, metiocarb (530) + TX, metomilo (531) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, metolcarb (550) + TX, mevinfós (556) + TX, mexacarbato (1290) + TX, milbemectina (557) + TX, oxima de milbemectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, mipafox (1293) + TX, monocrotofós (561) + TX, morfotión (1300) + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, naled (567) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, NC-512 (código de compuesto) + TX, niifuridina (1309) + TX, nikkomicinas (nombre alternativo) [CCN] + TX, nitrilcarb (1313) + TX, complejo de nitrilcarb y cloruro de zinc 1:1 (1313) + TX, NNI-0101 (código de compuesto) + TX, NNI-0250 (código de compuesto) + TX, ometoato (594) + TX, oxamilo (602) + TX, oxideprofós (1324) + TX, oxidisulfotón (1325) + TX, pp'-DDT (219) + TX, paratión (615) + TX, permetrina (626) + TX, aceites del petróleo (nombre alternativo) (628) + TX, fenkaptón (1330) + TX, fentoato (631) + TX, forato (636) + TX, fosadona (637) + TX, fosfolán (1338) + TX, fosmet (638) + TX, fosfamidón (639) + TX, foxim (642) + TX, pirimifós-metilo (652) + TX, policloroterpenos (nombre tradicional) (1347) + TX, polinactinas (nombre alternativo) (653) + TX, proclonol (1350) + TX, profenofós (662) + TX, promacilo (1354) + TX, propargita (671) + TX, propetamfós (673) + TX, propoxur (678) + TX, protidatión (1360) + TX, protoato (1362) + TX, piretrina I (696) + TX, piretrina II (696) + TX, piretrinas (696) + TX, piridabeno (699) + TX, piridafentiión (701) + TX, pirimidifeno (706) + TX, pirimitato (1370) + TX, quinalfós (711) + TX, quintiofós (1381) + TX, R-1492 (código de desarrollo) (1382) + TX, RA-17 (código de desarrollo) (1383) + TX, rotenona (722) + TX, escradán (1389) + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, SI-0009 (código de compuesto) + TX, sofamida (1402) + TX, espiroclorfen (738) + TX, espiromesifeno (739) + TX, SSI-121 (código de desarrollo) (1404) + TX, sulfiram (nombre alternativo) [CCN] + TX, sulfluramida (750) + TX, sulfotep (753) + TX, azufre (754) + TX, SZI-121 (código de desarrollo) (757) + TX, tau-fluvalinato (398) + TX, tebufenpirad (763) + TX, TEPP (1417) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, tetraclorvinfós (777) + TX, tetradifón (786) + TX, tetranactina (nombre alternativo) (653) + TX, tetrasul (1425) + TX, tía-fenox (nombre alternativo) + TX, tiocarboxima (1431) + TX, tiofanox (800) + TX, tiometón (801) + TX, tioquinox (1436) + TX, turingiensina (nombre alternativo) [CCN] + TX, triamifós (1441) + TX, triaraten (1443) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, triclorfón (824) + TX, trifenofós (1455) + TX, trinactina (nombre alternativo) (653) + TX, vamidotión (847) + TX, vaniliprol [CCN] e YI-5302 (código de compuesto) + TX,

un algicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre

- según la IUPAC) (170) + TX, sulfato de cobre (172) + TX, cibutrina [CCN] + TX, diclona (1052) + TX, diclorofeno (232) + TX, endotal (295) + TX, fentina (347) + TX, cal hidratada [CCN] + TX, nabam (566) + TX, quinoclamina (714) + TX, quinonamida (1379) + TX, simazina (730) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX,
- 5 un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias constituido por abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, piperazina [CCN] + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) y tiofanato (1435) + TX,
- 10 un avicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fentiión (346) + TX, piridin-4-amina (nombre según la IUPAC) (23) y estircina (745) + TX,
- 15 un bactericida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-tiona (nombre según la IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre según la IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre según la IUPAC) (169) + TX, cresol [CCN] + TX, diclorofeno (232) + TX, dipiritiona (1105) + TX, dodicina (1112) + TX, fenaminosulf (1144) + TX, formaldehído (404) + TX, hidrargafeno (nombre alternativo) [CCN] + TX, kasugamicina (483) + TX, clorhidrato de kasugamicina hidratado (483) + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel (nombre según la IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilinona (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- 20 25 un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias constituido por *Adoxophyes orana* GV (nombre alternativo) (12) + TX, *Agrobacterium radiobacter* (nombre alternativo) (13) + TX, *Amblyseius spp.* (nombre alternativo) (19) + TX, *Anaglyphus falcifer* NPV (nombre alternativo) (28) + TX, *Anaglyphus atomus* (nombre alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX, *Aphidius colemani* (nombre alternativo) (34) + TX, *Afidoletes afidimyza* (nombre alternativo) (35) + TX, *Autographa californica* NPV (nombre alternativo) (38) + TX, *Bacillus firmus* (nombre alternativo) (48) + TX, *Bacillus sphaericus* Neide (nombre científico) (49) + TX, *Bacillus thuringiensis* Berliner (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *japonensis* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* (nombre científico) (51) + TX, *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* (nombre científico) (51) + TX, *Beauveria bassiana* (nombre alternativo) (53) + TX, *Beauveria brongniartii* (nombre alternativo) (54) + TX, *Chrysoperla carnea* (nombre alternativo) (151) + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (nombre alternativo) (178) + TX, *Cydia pomonella* GV (nombre alternativo) (191) + TX, *Dacnusa sibirica* (nombre alternativo) (212) + TX, *Diglyphus isaea* (nombre alternativo) (254) + TX, *Encarsia formosa* (nombre científico) (293) + TX, *Eretmocerus eremicus* (nombre alternativo) (300) + TX, *Helicoverpa zea* NPV (nombre alternativo) (431) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* y *H. megidis* (nombre alternativo) (433) + TX, *Hippodamia convergens* (nombre alternativo) (442) + TX, *Leptomastix dactylopii* (nombre alternativo) (488) + TX, *Macrolophus caliginosus* (nombre alternativo) (491) + TX, *Mamestra brassicae* NPV (nombre alternativo) (494) + TX, *Metaphycus helvolus* (nombre alternativo) (522) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *acridum* (nombre científico) (523) + TX, *Metarhizium anisopliae* var. *anisopliae* (nombre científico) (523) + TX, *Neodiprion sertifer* NPV y *N. lecontei* NPV (nombre alternativo) (575) + TX, *Orius spp.* (nombre alternativo) (596) + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (nombre alternativo) (613) + TX, *Phytoseiulus persimilis* (nombre alternativo) (644) + TX, virus de la polihedrosis nuclear multicapsídico de *Spodoptera exigua* (nombre científico) (741) + TX, *Steinernema bibionis* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema carpocapsae* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema feltiae* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema glaseri* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema riobrave* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema scapterisci* (nombre alternativo) (742) + TX, *Steinernema spp.* (nombre alternativo) (742) + TX, *Trichogramma spp.* (nombre alternativo) (826) + TX, *Typhlodromus occidentalis* (nombre alternativo) (844) y *Verticillium lecanii* (nombre alternativo) (848) + TX,
- 30 35 40 45 50 55 un esterilizante del suelo seleccionado a partir del grupo de sustancias constituido por yodometano (nombre según la IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,
- un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias constituido por afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre alternativo) [CCN] + TX, busulfán (nombre alternativo) [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatif (nombre alternativo) [CCN] + TX, hemel [CCN] + TX, hempa [CCN] + TX, metepa [CCN] + TX, metiotepa [CCN] + TX, afolato de metilo [CCN] + TX, morzid [CCN] + TX, penflurón (nombre alternativo) [CCN] + TX, tepa [CCN] + TX, tiohempa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tiotepa (nombre alternativo) [CCN] + TX, tretamina (nombre alternativo) [CCN] y uredepa (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- 60 una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias constituido por acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo con (*E*)-

- dec-5-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (222) + TX, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (829) + TX, (E)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre según la IUPAC) (541) + TX, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (779) + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (285) + TX, (Z)-hexadec-11-enal (nombre según la IUPAC) (436) + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (437) + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo (nombre según la IUPAC) (438) + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona (nombre según la IUPAC) (448) + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-al (nombre según la IUPAC) (782) + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol (nombre según la IUPAC) (783) + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (784) + TX, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (283) + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (780) + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre según la IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre según la IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlelure (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlemona (nombre alternativo) (167) + TX, cuclure (nombre alternativo) (179) + TX, disparlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (284) + TX, dominicalure (nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre según la IUPAC) (317) + TX, eugenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, frontalina (nombre alternativo) [CCN] + TX, gosiplure (nombre alternativo) (420) + TX, grandlure (421) + TX, grandlure I (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure II (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure III (nombre alternativo) (421) + TX, grandlure IV (nombre alternativo) (421) + TX, hexalure [CCN] + TX, ipsdienol (nombre alternativo) [CCN] + TX, ipsenol (nombre alternativo) [CCN] + TX, japonilure (nombre alternativo) (481) + TX, lineatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, litlure (nombre alternativo) [CCN] + TX, looplure (nombre alternativo) [CCN] + TX, medlure [CCN] + TX, ácido megatomoico (nombre alternativo) [CCN] + TX, eugenol metílico (nombre alternativo) (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre según la IUPAC) (589) + TX, orfuralure (nombre alternativo) [CCN] + TX, orictalure (nombre alternativo) (317) + TX, ostramona (nombre alternativo) [CCN] + TX, siglure [CCN] + TX, sordidina (nombre alternativo) (736) + TX, sulcatol (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo (nombre según la IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B<sub>1</sub> (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B<sub>2</sub> (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure C (nombre alternativo) (839) y trunc-call (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- un repelente de insectos seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-(octiltio)etanol (nombre según la IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, adipato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre según la IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquina-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,
- un insecticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 1-dicloro-1-nitroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1058) + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)etano (nombre según la IUPAC) (1056), + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1-bromo-2-cloroetano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (916) + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-diclorofenil)etilo (nombre según la IUPAC) (1451) + TX, metilfosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfinitileto (nombre según la IUPAC) (1066) + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1109) + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (935) + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1084) + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol (nombre según la IUPAC) (986) + TX, fosfato dietílico de 2-clorovinilo (nombre según la IUPAC) (984) + TX, 2-imidazolidona (nombre según la IUPAC) (1225) + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo (nombre según la IUPAC) (1284) + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo (nombre según la IUPAC) (1433) + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno (nombre según la IUPAC) (917) + TX, dimetilcarbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo (nombre según la IUPAC) (1283) + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo (nombre según la IUPAC) (1285) + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo (nombre según la IUPAC) (1085) + TX, abamectina (1) + TX, acefato (2) + TX, acetamiprid (4) + TX, acetión (nombre alternativo) [CCN] + TX, acetoprol [CCN] + TX, acrinatrina (9) + TX, acrilonitrilo (nombre según la IUPAC) (861) + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, aldrina (864) + TX, aletrina (17) + TX, alosamidina (nombre alternativo) [CCN] + TX, alixicarb (866) + TX, alfa-cipermetrina (202) + TX, alfa-ecdisona (nombre alternativo) [CCN] + TX, fosforo de aluminio (640) + TX, amiditió (870) + TX, amidotiato (872) + TX, aminocarb (873) + TX, amitón (875) + TX, hidrogenooxalato de amitón (875) + TX, amitraz (24) + TX, anabasina (877) + TX, atidatió (883) + TX, AVI 382 (código de compuesto) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, azadiractina (nombre alternativo) (41) + TX, azametifós (42) + TX, azinfós-etilo (44) + TX, azinfós-metilo (45) + TX, azotoato (889) + TX, endotoxinas delta de *Bacillus thuringiensis* (nombre alternativo) (52) + TX, hexafluorosilicato de bario (nombre alternativo) [CCN] + TX, polisulfuro de bario (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (892) + TX, bartrina [CCN] + TX, Bayer 22/190 (código de desarrollo) (893) + TX, Bayer 22408 (código de desarrollo) (894) + TX, bendiocarb (58) + TX, benfuracarb (60) + TX, bensultap (66) + TX, beta-ciflutrina (194) + TX, beta-cipermetrina (203) + TX, bifentrina (76) + TX, bioaletrina (78) + TX, isómero S-ciclopentenílico de la bioaletrina (nombre alternativo) (79) + TX, bioetanometrina [CCN] + TX,

biopermetrina (908) + TX, biorresmetrina (80) + TX, éter bis(2-cloroetilico) (nombre según la IUPAC) (909) + TX, bistriflurón (83) + TX, borax (86) + TX, brofenvalerato (nombre alternativo) + TX, bromfenvinfós (914) + TX, bromocicleno (918) + TX, bromo-DDT (nombre alternativo) [CCN] + TX, bromofós (920) + TX, bromofós-etilo (921) + TX, bufencarb (924) + TX, buprofezina (99) + TX, butacarb (926) + TX, butatíofós (927) + TX, butocarboxim (103) + TX, butonato (932) + TX, butoxicarboxim (104) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cianuro de calcio (444) + TX, polisulfuro de calcio (nombre según la IUPAC) (111) + TX, camfeclor (941) + TX, carbanolato (943) + TX, carbarilo (115) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (945) + TX, tetracloruro de carbono (nombre según la IUPAC) (946) + TX, carbofenotión (947) + TX, carbosulfán (119) + TX, cartap (123) + TX, clorhidrato de cartap (123) + TX, cevadina (nombre alternativo) (725) + TX, clorbicicleno (960) + TX, clordano (128) + TX, clordecona (963) + TX, clordimeform (964) + TX, clorhidrato de clordimeform (964) + TX, cloretoxifós (129) + TX, clorfenapir (130) + TX, clorfenvinfós (131) + TX, clorfluazurón (132) + TX, clormefós (136) + TX, cloroformo [CCN] + TX, cloropicrina (141) + TX, clorfoxim (989) + TX, clorprazofós (990) + TX, clorpirifós (145) + TX, clorpirifós-metilo (146) + TX, clortíofós (994) + TX, cromafenozida (150) + TX, cinerina I (696) + TX, cinerina II (696) + TX, cinerinas (696) + TX, *cis*-resmetrina (nombre alternativo) + TX, cismetrina (80) + TX, clocitrina (nombre alternativo) + TX, cloetocarb (999) + TX, closantel (nombre alternativo) [CCN] + TX, clotianidina (165) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, arseniato de cobre [CCN] + TX, oleato de cobre [CCN] + TX, coumafós (174) + TX, coumitoato (1006) + TX, crotamitón (nombre alternativo) [CCN] + TX, crotoxifós (1010) + TX, crufomato (1011) + TX, criolito (nombre alternativo) (177) + TX, CS 708 (código de desarrollo) (1012) + TX, cianofenós (1019) + TX, cianofós (184) + TX, ciantoato (1020) + TX, cicletrina [CCN] + TX, cicloprotrina (188) + TX, ciflutrina (193) + TX, cihalotrina (196) + TX, cipermetrina (201) + TX, cifenotrina (206) + TX, ciromazina (209) + TX, citioato (nombre alternativo) [CCN] + TX, *d*-limoneno (nombre alternativo) [CCN] + TX, *d*-tetrametrina (nombre alternativo) (788) + TX, DAEP (1031) + TX, dazomet (216) + TX, DDT (219) + TX, decarbofurano (1034) + TX, deltametrina (223) + TX, demefión (1037) + TX, demefión-O (1037) + TX, demefión-S (1037) + TX, demetón (1038) + TX, demetón-metilo (224) + TX, demetón-O (1038) + TX, demetón-O-metilo (224) + TX, demetón-S (1038) + TX, demetón-S-metilo (224) + TX, demetón-S-metilsulfona (1039) + TX, diafentiurón (226) + TX, dialifós (1042) + TX, diamidafós (1044) + TX, diazinona (227) + TX, dicaptón (1050) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclorvós (236) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dicresilo (nombre alternativo) [CCN] + TX, dicrotofós (243) + TX, diciclanilo (244) + TX, dieldrina (1070) + TX, fosfato dietílico de 5-metilpirazol-3-ilo (nombre según la IUPAC) (1076) + TX, diflubenzurón (250) + TX, dilor (nombre alternativo) [CCN] + TX, dimeflutrina [CCN] + TX, dimefox (1081) + TX, dimetán (1085) + TX, dimetoato (262) + TX, dimetrina (1083) + TX, dimetilvinfós (265) + TX, dimetilán (1086) + TX, dinex (1089) + TX, dinex-diclexina (1089) + TX, dinoprop (1093) + TX, dinosam (1094) + TX, dinoseb (1095) + TX, dinotefurano (271) + TX, diofenolán (1099) + TX, dioxabenzofós (1100) + TX, dioxacarb (1101) + TX, dioxatión (1102) + TX, disulfotón (278) + TX, diticofós (1108) + TX, DNOC (282) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, DSP (1115) + TX, ecdisterona (nombre alternativo) [CCN] + TX, EI 1642 (código de desarrollo) (1118) + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, EMPC (1120) + TX, empentrina (292) + TX, endosulfano (294) + TX, endotión (1121) + TX, endrina (1122) + TX, EPBP (1123) + TX, EPN (297) + TX, epofenonano (1124) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, esfenvalerato (302) + TX, etafós (nombre alternativo) [CCN] + TX, etiofencarb (308) + TX, etiión (309) + TX, etiprol (310) + TX, etoato-metilo (1134) + TX, etopofós (312) + TX, formiato de etilo (nombre según la IUPAC) [CCN] + TX, etil-DDD (nombre alternativo) (1056) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, dicloruro de etileno (nombre químico) (1136) + TX, óxido de etileno [CCN] + TX, etofenprox (319) + TX, etrimfós (1142) + TX, EXD (1143) + TX, famfur (323) + TX, fenamifós (326) + TX, fenazaflor (1147) + TX, fenclorfós (1148) + TX, fenetacarb (1149) + TX, fenflutrina (1150) + TX, fenitrotión (335) + TX, fenobucarb (336) + TX, fenoxacrim (1153) + TX, fenoxicarb (340) + TX, fenpiritrina (1155) + TX, fenpropatrina (342) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fentión (346) + TX, fentión-etilo [CCN] + TX, fenvalerato (349) + TX, fipronilo (354) + TX, flonicamida (358) + TX, flubendiamida (N.º de Reg. CAS.: 272451-65-7) + TX, flucofurón (1168) + TX, flucicloxurón (366) + TX, flucitrinato (367) + TX, fluenetilo (1169) + TX, flufenerim [CCN] + TX, flufenoxurón (370) + TX, flufenprox (1171) + TX, flumetrina (372) + TX, fluvalinato (1184) + TX, FMC 1137 (código de desarrollo) (1185) + TX, fonofós (1191) + TX, formetanato (405) + TX, clorhidrato de formetanato (405) + TX, formotión (1192) + TX, formparanato (1193) + TX, fosmetilán (1194) + TX, fospirato (1195) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furatiocarb (412) + TX, furetrina (1200) + TX, gamma-cihalotrina (197) + TX, gamma-HCH (430) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, halfenprox (424) + TX, halofenozida (425) + TX, HCH (430) + TX, HEOD (1070) + TX, heptaclor (1211) + TX, heptenofós (432) + TX, heterofós [CCN] + TX, hexaflumurón (439) + TX, HHN (864) + TX, hidrametilnona (443) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, hidropreno (445) + TX, hiquincarb (1223) + TX, imidacloprid (458) + TX, imiprotrina (460) + TX, indoxacarb (465) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, IPSP (1229) + TX, isazofós (1231) + TX, isobenzán (1232) + TX, isocarbofós (nombre alternativo) (473) + TX, isodrina (1235) + TX, isofenfós (1236) + TX, isolano (1237) + TX, isoprocab (472) + TX, *O*-(metoxiaminotiofosforil)salicilato de isopropilo (nombre según la IUPAC) (473) + TX, isoprotiolano (474) + TX, isotioato (1244) + TX, isoxatión (480) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, jasmolina I (696) + TX, jasmolina II (696) + TX, jodfenfós (1248) + TX, hormona juvenil I (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil II (nombre alternativo) [CCN] + TX, hormona juvenil III (nombre alternativo) [CCN] + TX, keleván (1249) + TX, kinopreno (484) + TX, lambda-cihalotrina (198) + TX, arseniato de plomo [CCN] + TX, lepimectina (CCN) + TX, leptofós (1250) + TX, lindano (430) + TX, lirimfós (1251) + TX, lufenurón (490) + TX, litidatión (1253) + TX, metilcarbamato de *m*-cumenilo (nombre según la IUPAC) (1014) + TX,

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

- pirifluquinazón [337458-27-2] + TX, espinetoram [187166-40-1 + 187166-15-0] + TX, espirotetramat [203313-25-1] + TX, sulfoxaflo [946578-00-3] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, meperflutrina [915288-13-0] + TX, tetrametilflutrina [84937-88-2] + TX, triflumezopirim (descrito en el documento WO 2012/092115) + TX, fluxametamida (WO 2007/026965) + TX, épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX, épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX, fluazaindolinina [1254304-22-7] + TX, cloropraletina [399572-87-3] + TX, fluxametamida [928783-29-3] + TX, cihalodiamida [1262605-53-7] + TX, tioxazafeno [330459-31-9] + TX, broflanilida [1207727-04-5] + TX, flufiprol [704886-18-0] + TX, ciclaniliprol [1031756-98-5] + TX, tetraniliprol [1229654-66-3] + TX, guadipir (descrito en el documento WO2010/060231) + TX, cicloxaprid (descrito en el documento WO2005/077934) + TX,
- 10 un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias constituido por óxido de bis(tributilestaño) (nombre según la IUPAC) (913) + TX, bromoacetamida [CCN] + TX, arseniato de calcio [CCN] + TX, cloetocarb (999) + TX, acetoarsenito de cobre [CCN] + TX, sulfato de cobre (172) + TX, fentina (347) + TX, fosfato férrico (nombre según la IUPAC) (352) + TX, metaldehído (518) + TX, metiocarb (530) + TX, niclosamida (576) + TX, niclosamida-olamina (576) + TX, pentaclorofenol (623) + TX, pentaclorofenóxido de sodio (623) + TX, tazimcarb (1412) + TX, tiodicarb (799) + TX, óxido de tributilestaño (913) + TX, trifenmorf (1454) + TX, trimetacarb (840) + TX, acetato de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre según la IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX,
- 20 un nematocida seleccionado del grupo de sustancias constituido por AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre según la IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina (nombre según la IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre según la IUPAC) (1286) + TX, 6-isopentenilaminopurina (nombre alternativo) (210) + TX, abamectina (1) + TX, acetoprol [CCN] + TX, alanicarb (15) + TX, aldicarb (16) + TX, aldoxicarb (863) + TX, AZ 60541 (código de compuesto) + TX, benclotiaz [CCN] + TX, benomilo (62) + TX, butilpiridabeno (nombre alternativo) + TX, cadusafós (109) + TX, carbofurano (118) + TX, disulfuro de carbono (945) + TX, carbosulfán (119) + TX, cloropicrina (141) + TX, clorpirifós (145) + TX, cloetocarb (999) + TX, citocininas (nombre alternativo) (210) + TX, dazomet (216) + TX, DBCP (1045) + TX, DCIP (218) + TX, diamidafós (1044) + TX, diclofentión (1051) + TX, diclifós (nombre alternativo) + TX, dimetoato (262) + TX, doramectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, emamectina (291) + TX, benzoato de emamectina (291) + TX, eprinomectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, etoprofós (312) + TX, dibromuro de etileno (316) + TX, fenamifós (326) + TX, fenpirad (nombre alternativo) + TX, fensulfotión (1158) + TX, fostiazato (408) + TX, fostietán (1196) + TX, furfural (nombre alternativo) [CCN] + TX, GY-81 (código de desarrollo) (423) + TX, heterofós [CCN] + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, isamidofós (1230) + TX, isazofós (1231) + TX, ivermectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, kinetina (nombre alternativo) (210) + TX, mecarfón (1258) + TX, metam (519) + TX, metam-potasio (nombre alternativo) (519) + TX, metam-sodio (519) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, isotiocianato de metilo (543) + TX, oxima de milbemicina (nombre alternativo) [CCN] + TX, moxidectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* (nombre alternativo) (565) + TX, NC-184 (código de compuesto) + TX, oxamilo (602) + TX, forato (636) + TX, fosfamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (137) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts) (1422) + TX, tiafenox (nombre alternativo) + TX, tionazina (1434) + TX, triazofós (820) + TX, triazurón (nombre alternativo) + TX, xilenoles [CCN] + TX, YI-5302 (código de compuesto) y zeatina (nombre alternativo) (210) + TX, fluensulfona [318290-98-1] + TX,
- 45 un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias constituido por etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX,
- 50 un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias constituido por acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo) (720) + TX,
- 55 un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias constituido por 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre según la IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre según la IUPAC) (748) + TX, alfa-clorohidrina [CCN] + TX, fosfuro de aluminio (640) + TX, antu (880) + TX, óxido arsenioso (882) + TX, carbonato de bario (891) + TX, bistiosemi (912) + TX, brodifacoum (89) + TX, bromadiolona (91) + TX, brometalina (92) + TX, cianuro de calcio (444) + TX, cloralosa (127) + TX, clorofacinona (140) + TX, colecalciferol (nombre alternativo) (850) + TX, coumaclor (1004) + TX, coumafurilo (1005) + TX, coumatetralilo (175) + TX, crimidina (1009) + TX, difenacoum (246) + TX, difetialona (249) + TX, difacinona (273) + TX, ergocalciferol (301) + TX, flocoumafeno (357) + TX, fluoroacetamida (379) + TX, flupropadina (1183) + TX, clorhidrato de flupropadina (1183) + TX, gamma-HCH (430) + TX, HCH (430) + TX, cianuro de hidrógeno (444) + TX, yodometano (nombre según la IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre según la IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre según la IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, esclirrosida (1390) + TX, arsenito de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estricnina (745) + TX, sulfato de talio

[CCN] + TX, warfarina (851) y fosforo de zinc (640) + TX,

un compuesto sinérgico seleccionado del grupo de sustancias constituido por piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre según la IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre según la IUPAC) (903) + TX, farnesol con nerolidol (nombre alternativo) (324) + TX, MB-599 (código de desarrollo) (498) + TX, MGK 264 (código de desarrollo) (296) + TX, butóxido de piperonilo (649) + TX, piprotal (1343) + TX, isómero de propilo (1358) + TX, S421 (código de desarrollo) (724) + TX, sesamex (1393) + TX, sesasmolina (1394) y sulfóxido (1406) + TX,

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

un virucida seleccionado del grupo de sustancias constituido por imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

un protector de lesiones seleccionado del grupo de sustancias constituido por óxido de mercurio (512) + TX, octilina (590) y tiofanato-metilo (802) + TX,

y compuestos biológicamente activos seleccionados del grupo constituido por azaconazol [60207-31-0] + TX, bitertanol [70585-36-3] + TX, bromuconazol [116255-48-2] + TX, ciproconazol [94361-06-5] + TX, difenoconazol [119446-68-3] + TX, diniconazol [83657-24-3] + TX, epoxiconazol [106325-08-0] + TX, fenbuconazol [114369-43-6] + TX, fluquinconazol [136426-54-5] + TX, flusilazol [85509-19-9] + TX, flutriafol [76674-21-0] + TX, hexaconazol [79983-71-4] + TX, imazalilo [35554-44-0] + TX, imibenconazol [86598-92-7] + TX, ipconazol [125225-28-7] + TX, metconazol [125116-23-6] + TX, miclobutanilo [88671-89-0] + TX, pefurazoato [101903-30-4] + TX, penconazol [66246-88-6] + TX, protioconazol [178928-70-6] + TX, pirifenox [88283-41-4] + TX, procloraz [67747-09-5] + TX, propiconazol [60207-90-1] + TX, simeconazol [149508-90-7] + TX, tebuconazol [107534-96-3] + TX, tetraconazol [112281-77-3] + TX, triadimefón [43121-43-3] + TX, triadimenol [55219-65-3] + TX, triflumizol [99387-89-0] + TX, triticonazol [131983-72-7] + TX, ancimidol [12771-68-5] + TX, fenarimol [60168-88-9] + TX, nuarimol [63284-71-9] + TX, bupirimato [41483-43-6] + TX, dimetirimol [5221-53-4] + TX, etirimol [23947-60-6] + TX, dodemorf [1593-77-7] + TX, fenpropidina [67306-00-7] + TX, fenpropimorf [67564-91-4] + TX, espiroxamina [118134-30-8] + TX, tridemorf [81412-43-3] + TX, ciprodinilo [121552-61-2] + TX, mepanipirim [110235-47-7] + TX, pirimetanilo [53112-28-0] + TX, fenpiclonilo [74738-17-3] + TX, fludioxonilo [131341-86-1] + TX, benalaxilo [71626-11-4] + TX, furalaxilo [57646-30-7] + TX, metalaxilo [57837-19-1] + TX, *R*-metalaxilo [70630-17-0] + TX, ofurace [58810-48-3] + TX, oxadixilo [77732-09-3] + TX, benomilo [17804-35-2] + TX, carbendazim [10605-21-7] + TX, debacarb [62732-91-6] + TX, fuberidazol [3878-19-1] + TX, tiabendazol [148-79-8] + TX, clozolinato [84332-86-5] + TX, diclozolina [24201-58-9] + TX, iprodiona [36734-19-7] + TX, miclozolina [54864-61-8] + TX, procimidona [32809-16-8] + TX, vinclozolina [50471-44-8] + TX, boscalida [188425-85-6] + TX, carboxina [5234-68-4] + TX, fenfuram [24691-80-3] + TX, flutolanilo [66332-96-5] + TX, mepronilo [55814-41-0] + TX, oxicarboxina [5259-88-1] + TX, pentiopirad [183675-82-3] + TX, tifluzamida [130000-40-7] + TX, guazatina [108173-90-6] + TX, dodina [2439-10-3] [112-65-2] (base libre) + TX, iminocadina [13516-27-3] + TX, azoxistrobina [131860-33-8] + TX, dimoxistrobina [149961-52-4] + TX, enestroburina {Proc. BCPC, Int. Congr., Glasgow, 2003, 1, 93} + TX, fluoxastrobina [361377-29-9] + TX, kresoxim-metilo [143390-89-0] + TX, metominostrobin [133408-50-1] + TX, trifloxistrobina [141517-21-7] + TX, orisastrobina [248593-16-0] + TX, picoxistrobina [117428-22-5] + TX, piraclostrobina [175013-18-0] + TX, ferbam [14484-64-1] + TX, mancozeb [8018-01-7] + TX, maneb [12427-38-2] + TX, metiram [9006-42-2] + TX, propineb [12071-83-9] + TX, tiram [137-26-8] + TX, zineb [12122-67-7] + TX, ziram [137-30-4] + TX, captafol [2425-06-1] + TX, captán [133-06-2] + TX, diclofluanid [1085-98-9] + TX, fluoroimid [41205-21-4] + TX, folpet [133-07-3] + TX, toliifluanid [731-27-1] + TX, caldo bordelés [8011-63-0] + TX, hidróxido de cobre [20427-59-2] + TX, oxiclورو de cobre [1332-40-7] + TX, sulfato de cobre [7758-98-7] + TX, óxido de cobre [1317-39-1] + TX, mancozeb [53988-93-5] + TX, oxina-cobre [10380-28-6] + TX, dinocap [131-72-6] + TX, nitroal-isopropilo [10552-74-6] + TX, edifenós [17109-49-8] + TX, iprobenfós [26087-47-8] + TX, isoprotiolano [50512-35-1] + TX, fosdifeno [36519-00-3] + TX, pirazofós [13457-18-6] + TX, tolclofós-metilo [57018-04-9] + TX, acibenzolar-S-metilo [135158-54-2] + TX, anilazina [101-05-3] + TX, bentiavalicarb [413615-35-7] + TX, blastidina-S [2079-00-7] + TX, quinometionato [2439-01-2] + TX, cloroneb [2675-77-6] + TX, clorotalonilo [1897-45-6] + TX, ciflufenamida [180409-60-3] + TX, cimoxanilo [57966-95-7] + TX, diclona [117-80-6] + TX, diclocimet [139920-32-4] + TX, diclomezina [62865-36-5] + TX, diclorán [99-30-9] + TX, dietofencarb [87130-20-9] + TX, dimetomorf [110488-70-5] + TX, SYP-LI90 (Flumorf) [211867-47-9] + TX, ditianón [3347-22-6] + TX, etaboxam [162650-77-3] + TX, etridiazol [2593-15-9] + TX, famoxadona [131807-57-3] + TX, fenamidona [161326-34-7] + TX, fenoxanilo [115852-48-7] + TX, fentina [668-34-8] + TX, ferimzona [89269-64-7] + TX, fluazinam [79622-59-6] + TX, fluopicolida [239110-15-7] + TX, flusulfamida [106917-52-6] + TX, fenhexamida [126833-17-8] + TX, fosetil-aluminio [39148-24-8] + TX, himexazol [10004-44-1] + TX, iprovalicarb [140923-17-7] + TX, IKF-916 (Ciazofamida) [120116-88-3] + TX, kasugamicina [6980-18-3] + TX, metasulfocarb [66952-49-6] + TX, metrafenona [220899-03-6] + TX, pencicurón [66063-05-6] + TX, ftalida [27355-22-2] + TX, polioxinas [11113-80-7] + TX, probenazol [27605-76-1] + TX, propamocarb [25606-41-1] + TX, proquinazida [189278-12-4] + TX, piroquilón

[57369-32-1] + TX, quinoxifeno [124495-18-7] + TX, quintoceno [82-68-8] + TX, azufre [7704-34-9] + TX, tiadinilo [223580-51-6] + TX, triazóxido [72459-58-6] + TX, tricloclazol [41814-78-2] + TX, triforina [26644-46-2] + TX, validamicina [37248-47-8] + TX, zoxamida (RH7281) [156052-68-5] + TX, mandipropamida [374726-62-2] + TX, isopirazam [881685-58-1] + TX, sedaxano [874967-67-6] + TX, (9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (descrita en el documento WO 2007/048556) + TX, (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (descrita en el documento WO 2006/087343) + TX, [(3*S*,4*R*,4*aR*,6*S*,6*aS*,12*R*,12*aS*,12*bS*)-3-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-1,3,4,4*a*,5,6,6*a*,12,12*a*,12*b*-decahidro-6,12-dihidroxi-4,6*a*,12*b*-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2*H*,11*H*nafto[2,1-*b*]pirano[3,4-*e*]piran-4-il]metilciclopropanocarboxilato [915972-17-7] + TX, 1,3,5-trimetil-*N*-(2-metil-1-oxopropil)-*N*-[3-(2-metilpropil)-4-[2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida [926914-55-8] + TX; lancotriona [1486617-21-3] + TX; florpiauxifeno [943832-81-3] + TX; ipfentrifluconazol [1417782-08-1] + TX; mefentrifluconazol [1417782-03-6] + TX; quinoxifumelina [861647-84-9] + TX; cloropraletrina [399572-87-3] + TX; cihalodiamida [1262605-53-7] + TX; fluzazaindolizina [1254304-22-7] + TX; fluxametamida [928783-29-3] + TX; épsilon-metoflutrina [240494-71-7] + TX; épsilon-momfluorotrina [1065124-65-3] + TX; pidiflumetofeno [1228284-64-7] + TX; kappa-bifentrina [439680-76-9] + TX; broflanilida [1207727-04-5] + TX; dicloromezotiaz [1263629-39-5] + TX; dipimetitrona [16114-35-5] + TX; piraziflumid [942515-63-1] + TX y kappa-teflutrina [391634-71-2] + TX; y

agentes microbianos que incluyen: *Acinetobacter lwoffii* + TX, *Acremonium alternatum* + TX + TX, *Acremonium cephalosporium* + TX + TX, *Acremonium diospyri* + TX, *Acremonium obclavatum* + TX, *Adoxophyes orana granulovirus* (AdoxGV) (Capex®) + TX, cepa K84 de *Agrobacterium radiobacter* (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternata* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus spp.* + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, quistes de *Azotobacter* (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, cepa CM-1 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa AQ746 de *Bacillus chitinosporus* + TX, cepa HB-2 de *Bacillus licheniformis* (Biostart™ Rhizoboost®) + TX, cepa 3086 de *Bacillus licheniformis* (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTIVO®) + TX, cepa I-1582 de *Bacillus firmus* + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, cepa AQ726 de *Bacillus mycoides* + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus spp.* + TX, cepa GB34 de *Bacillus pumilus* (Yield Shield®) + TX, cepa AQ717 de *Bacillus pumilus* + TX, cepa QST 2808 de *Bacillus pumilus* (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus spp.* + TX, cepa AQ175 de *Bacillus spp.* + TX, cepa AQ177 de *Bacillus spp.* + TX, cepa AQ178 de *Bacillus spp.* + TX, cepa QST 713 de *Bacillus subtilis* (CEASE® + TX, Serenade® + TX, Rhapsody®) + TX, cepa QST 714 de *Bacillus subtilis* (JAZZ®) + TX, cepa AQ153 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa AQ743 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa QST3002 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa QST3004 de *Bacillus subtilis* + TX, cepa FZB24 de *Bacillus subtilis var. amyloliquefaciens* (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, Cry 2Ae de *Bacillus thuringiensis* + TX, Cry1Ab de *Bacillus thuringiensis* + TX, GC 91 de *Bacillus thuringiensis aizawai* (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis israelensis* (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, BMP 123 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Baritone®) + TX, HD-1 de *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX, cepa BD#32 de *Bacillus thuringiensis* + TX, cepa AQ52 de *Bacillus thuringiensis* + TX, *Bacillus thuringiensis var. aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, especies de bacterias (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, GHA de *Beauveria bassiana* (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria spp.* + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia spp.* + TX, hongo del cardo canadiense (CBH Canadian Bioherbicide®) + TX, *Candida butyri* + TX, *Candida famata* + TX, *Candida fructus* + TX, *Candida glabrata* + TX, *Candida guilliermondii* + TX, *Candida melibiosica* + TX, cepa O de *Candida oleophila* + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida spp.* + TX, *Candida tenuis* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, cepa PRAA4-1T de *Chromobacterium subtsugae* (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium spp.* + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium spp.* + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmominiatus* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® + TX, Madex Plus® + TX, Madex Max/ Carpovirusine®) + TX, *Cylindrobasidium laeve* (Stumpout®) + TX, *Cylindrocladium* + TX, *Debaryomyces hansenii* + TX, *Drechslera hawaiiensis* + TX, *Enterobacter cloacae* + TX, *Enterobacteriaceae* + TX, *Entomophthora virulenta* (Vektor®) + TX, *Epicoccum nigrum* + TX, *Epicoccum purpurascens* + TX, *Epicoccum spp.* + TX, *Filobasidium floriforme* + TX, *Fusarium acuminatum* + TX, *Fusarium chlamydosporum* + TX, *Fusarium oxysporum* (Fusaclean® / Biofox C®) + TX, *Fusarium proliferatum* + TX, *Fusarium spp.* + TX, *Galactomyces geotrichum* + TX, *Gliocladium catenulatum* (Primastop® + TX, Prestop®) + TX, *Gliocladium roseum*

- + TX, *Gliocladium* spp. (SoilGard®) + TX, *Gliocladium virens* (Soilgard®) + TX, *Granulovirus* (Granupom®) + TX, *Halobacillus halophilus* + TX, *Halobacillus litoralis* + TX, *Halobacillus trueperi* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa armigera* (Helicovex®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Helicoverpa zea* (Gemstar®) + TX, isoflavona – formononetina (Myconate®) + TX, *Kloeckera apiculata* + TX, *Kloeckera* spp. + TX, *Lagenidium giganteum* (Laginex®) + TX, *Lecanicillium longisporum* (Vertiblast®) + TX, *Lecanicillium muscarium* (Vertikil®) + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Lymantria Dispar* (Disparvirus®) + TX, *Marinococcus halophilus* + TX, *Meira geulakonigii* + TX, *Metarhizium anisopliae* (Met52®) + TX, *Metarhizium anisopliae* (Destruxin WP®) + TX, *Metschnikowia fruticola* (Shemer®) + TX, *Metschnikowia pulcherrima* + TX, *Microdochium dimerum* (Antibot®) + TX, *Micromonospora coerulea* + TX, *Microsphaeropsis ochracea* + TX, *Muscodor albus* 620 (Muscudor®) + TX, cepa A3-5 de *Muscodor roseus* + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMYkor® + TX, Root Maximizer®) + TX, cepa AARC-0255 de *Myrothecium verrucaria* (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, cepa D97 de *Ophiostoma piliferum* (Sylvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-97® + TX, PreFeRa®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, cepa 251 de *Paecilomyces lilacinus* (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea agglomerans* (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai* (Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium frequentans* + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias solubilizadoras de fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guillemontii* + TX, *Pichia membranaefaciens* + TX, *Pichia onychis* + TX, *Pichia stipites* + TX, *Pseudomonas aeruginosa* + TX, *Pseudomonas aureofaciens* (Spot-Less Biofungicide®) + TX, *Pseudomonas cepacia* + TX, *Pseudomonas chlororaphis* (AtEze®) + TX, *Pseudomonas corrugate* + TX, cepa A506 de *Pseudomonas fluorescens* (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae* (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas fluorescens* (Zequanox®) + TX, cepa PF-A22 UL de *Pseudozyma flocculosa* (Sporodex L®) + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Wood Warrior®) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX, *Pythium oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX, *Pythium periplocum* + TX, *Rhanella aquatilis* + TX, *Rhanella* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormat® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, cepa AQ719 de *Rhodococcus globulus* + TX, *Rhodospiridium diobovatum* + TX, *Rhodospiridium toruloides* + TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilagnosa* + TX, *Rhodotorula rubra* + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX, *Scytalidium uredinicola* + TX, virus de la polihedrosis nuclear de *Spodoptera exigua* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX, nucleopolihedrovirus de *Spodoptera littoralis* (Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahngroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galbus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) + TX, TH 382 de *Trichoderma hamatum* + TX, *Trichoderma harzianum* rifai (Mycostar®) + TX, T-22 de *Trichoderma harzianum* (Trianum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, RootShield® + TX, Trianum-G®) + TX, T-39 de *Trichoderma harzianum* (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, LC 52 de *Trichoderma* spp. (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (anteriormente, GL-21 de *Gliocladium virens*) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, cepa ICC 080 de *Trichoderma viride* (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, cepa 94670 de *Typhula phacorrhiza* + TX, cepa 94671 de *Typhula phacorrhiza* + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, diversas bacterias y micronutrientes complementarios (Natural II®) + TX, diversos hongos (Millennium Microbes®) + TX, *Verticillium chlamydosporium* + TX, *Verticillium lecanii* (Mycotal® + TX, Vertalec®) + TX, Vip3Aa20 (VIPtera®) + TX, *Virgibacillus marismortui* + TX, *Xanthomonas campestris* pv. *Poae* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*; y
- extractos de plantas que incluyen: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAza® + TX, Molt-X® + TX, insecticidas reguladores del crecimiento (IGR) (Neemazad® + TX, Neemix®) + TX, aceite de canola (Lilly Miller Vegol®) + TX, *Chenopodium ambrosioides* near *ambrosioides* (Requiem®) + TX, extracto de *Chrysanthemum* (Crisant®) + TX, extracto de aceite de nim (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiatae* (Botania®) + TX, extractos de clavo, romero, hierbabuena y aceite de tomillo (Garden insect killer®) + TX, Glicinbetaína (Greenstim®) + TX, ajo + TX, aceite de limoncillo (GreenMatch®) + TX, aceite de nim + TX, *Nepeta cataria* (aceite de hierba gatera) + TX, *Nepeta catarina* + TX, nicotina + TX, aceite de orégano (MossBuster®) + TX, aceite de *Pedaliaceae* (Nematon®) + TX, *pyrethrum* + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto de plantas rutáceas (Soleo®) + TX, aceite de soja (Ortho ecosense®) + TX, aceite de árbol de té (Timorex Gold®) + TX, aceite de tomillo + TX, AGNIQUE® MMF + TX, BugOil® + TX, mezcla de extractos de romero, sésamo, hierbabuena, tomillo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extractos de clavo, romero y hierbabuena (EF 400®) + TX, mezcla de clavo, hierbabuena, aceite de ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, almacenamiento glucam de algas pardas (Laminarin®); y

feromonas que incluyen: feromona de *Rhopobota naevana* (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, feromona de la polilla de la manzana (Dispensador Paramount -(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, feromona de *Paralobesia viteana* (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, feromona de organismos que causan el enrollamiento de las hojas (*Leafroller*) (3M MEC – LR Sprayable Pheromone®) + TX, muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, feromona de la polilla oriental de la fruta (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, feromona del barrenador del durazno (Isomate-P®) + TX, feromona del gusano alfiler del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, polvo Entostat (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, acetato de (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX,8 + TX,11-tetradecatrienilo + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX,11 + TX,13-Hexadecatrienal + TX, acetato de (E + TX, Z)-7 + TX, 9-dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo; y

agentes macrobianos que incluyen: *Aphelinus abdominalis* + TX, *Aphidius ervi* (Aphelinus-System®) + TX, *Acerophagus papaya* + TX, *Adalia bipunctata* (Adalia-System®) + TX, *Adalia bipunctata* (Adaline®) + TX, *Adalia bipunctata* (Aphidalia®) + TX, *Ageniaspis citricola* + TX, *Ageniaspis fuscicollis* + TX, *Amblyseius andersoni* (Anderline®) + TX, *Andersoni-System*® + TX, *Amblyseius californicus* (Amblyline®) + TX, *Spical*® + TX, *Amblyseius cucumeris* (Thripex®) + TX, *Bugline cucumeris*® + TX, *Amblyseius fallacis* (Fallacis®) + TX, *Amblyseius swirskii* (Bugline swirskii®) + TX, *Swirskii-Mite*® + TX, *Amblyseius womersleyi* (WomerMite®) + TX, *Amitus hesperidum* + TX, *Anagrus atomus* + TX, *Anagrus fusciventris* + TX, *Anagrus kamali* + TX, *Anagrus loecki* + TX, *Anagrus pseudococchi* (Citripar®) + TX, *Anicetus benefices* + TX, *Anisopteromalus calandrae* + TX, *Anthocoris nemoralis* (Anthocoris-System®) + TX, *Aphelinus abdominalis* (Apheline®) + TX, *Aphiline*® + TX, *Aphelinus asychis* + TX, *Aphidius colemani* (Aphipar®) + TX, *Aphidius ervi* (Ervipar®) + TX, *Aphidius gifuensis* + TX, *Aphidius matricariae* (Aphipar-M®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidend®) + TX, *Aphidoletes aphidimyza* (Aphidoline®) + TX, *Aphytis lingnanensis* + TX, *Aphytis melinus* + TX, *Aprostocetus hagenowii* + TX, *Atheta coriaria* (Staphyline®) + TX, *Bombus* spp. + TX, *Bombus terrestris* (Natupol Beehive®) + TX, *Bombus terrestris* (Beeline®) + TX, *Tripol*® + TX, *Cephalonomia stephanoderis* + TX, *Chilocorus nigritus* + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysoline®) + TX, *Chrysoperla carnea* (Chrysopa®) + TX, *Chrysoperla rufilabris* + TX, *Cirrospilus ingenuus* + TX, *Cirrospilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phyllocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Planopar®) + TX, *Coccophagus cowperi* + TX, *Coccophagus lycimnia* + TX, *Cotesia flavipes* + TX, *Cotesia plutellae* + TX, *Cryptolaemus montrouzieri* (Cryptobug®) + TX, *Cryptoline*® + TX, *Cybocephalus nipponicus* + TX, *Dacnusa sibirica* + TX, *Dacnusa sibirica* (Minusa®) + TX, *Diglyphus isaea* (Diminex®) + TX, *Delphastus catalinae* (Delphastus®) + TX, *Delphastus pusillus* + TX, *Diachasmimorpha krausii* + TX, *Diachasmimorpha longicaudata* + TX, *Diaparsis jucunda* + TX, *Diaphorencyrtus aligarhensis* + TX, *Diglyphus isaea* + TX, *Diglyphus isaea* (Miglyphus®) + TX, *Digline*® + TX, *Dacnusa sibirica* (DacDigline®) + TX, *Minex*® + TX, *Diversinervus* spp. + TX, *Encarsia citrina* + TX, *Encarsia formosa* (Encarsia max®) + TX, *Encarsia*® + TX, *En-Strip*® + TX, *Eretmocerus eremicus* (Enermix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Eretmocerus californicus* + TX, *Eretmocerus eremicus* (Ercal®) + TX, *Eretline e*® + TX, *Eretmocerus eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmocerus hayati* + TX, *Eretmocerus mundus* (Bemipar®) + TX, *Eretline m*® + TX, *Eretmocerus siphonini* + TX, *Exochomus quadripustulatus* + TX, *Feltiella acarisuga* (Spidend®) + TX, *Feltiella acarisuga* (Feltiline®) + TX, *Fopius arisanus* + TX, *Fopius ceratitivorus* + TX, formononetina (Wirless Beehome®) + TX, *Franklinothrips vespiformis* (Vespop®) + TX, *Galendromus occidentalis* + TX, *Goniozus legneri* + TX, *Habrobracon hebetor* + TX, *Harmonia axyridis* (HarmoBeetle®) + TX, *Heterorhabditis* spp. (Lawn Patrol®) + TX, *Heterorhabditis bacteriophora* (NemaShield HB®) + TX, *Nemaseek*® + TX, *Terranem-Nam*® + TX, *Terranem*® + TX, *Larvanem*® + TX, *B-Green*® + TX, *NemAttack*® + TX, *Nematop*® + TX, *Heterorhabditis megidis* (Nemasys H®) + TX, *BioNem H*® + TX, *Exhibitline hm*® + TX, *Larvanem-M*® + TX, *Hippodamia convergens* + TX, *Hypoaspis aculeifer* (Aculeifer-System®) + TX, *Entomite-A*® + TX, *Hypoaspis miles* (Hypoline m®) + TX, *Entomite-M*® + TX, *Lbalia leucospoides* + TX, *Lecanoides floccissimus* + TX, *Lemophagus errabundus* + TX, *Leptomastix abnormis* + TX, *Leptomastix dactylopii* (Leptopar®) + TX, *Leptomastix epona* + TX, *Lindorus lophanthae* + TX, *Lipolexis oregmae* + TX, *Lucilia caesar* (Natuflly®) + TX, *Lysiphlebus testaceipes* + TX, *Macrolophus caliginosus* (Mirical-N®) + TX, *Macroline c*® + TX, *Mirical*® + TX, *Mesoseiulus longipes* + TX, *Metaphycus flavus* + TX, *Metaphycus lounsburyi* + TX, *Micromus angulatus* (Milacewing®) + TX, *Microterys flavus* + TX, *Muscidifurax raptorellus* y *Spalangia cameroni* (Biopar®) + TX, *Neodryinus typhlocybae* + TX, *Neoseiulus californicus* + TX, *Neoseiulus cucumeris* (THRYPEX®) + TX, *Neoseiulus fallacis* + TX, *Nesideocoris tenuis* (NesidioBug®) + TX, *Nesibug*® + TX, *Ophyra aenescens* (Biofly®) + TX, *Orius insidiosus* (Thripor-I®) + TX, *Oriline i*® + TX, *Orius laevigatus* (Thripor-L®) + TX, *Oriline l*® + TX, *Orius majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripor-S®) + TX, *Pauesia juniperorum* + TX, *Pediobius foveolatus* + TX, *Phasmarhabditis hermaphrodita* (Nemaslug®) + TX, *Phymastichus coffea* + TX, *Phytoseiulus macropilus* + TX, *Phytoseiulus persimilis* (Spidex®) + TX, *Phytoline p*® + TX, *Podisus maculiventris* (Podisus®) + TX, *Pseudacteon curvatus* + TX, *Pseudacteon obtusus* + TX, *Pseudacteon tricuspidis* + TX, *Pseudaphycus maculipennis* + TX, *Pseudoleptomastix mexicana* + TX, *Psyllaephagus pilosus* + TX, *Psytalia concolor* (complejo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semiolach petiolatus* + TX, *Sitobion avenae* (Ervibank®) + TX, *Steinernema carpocapsae* (Nematac C®) + TX, *Millenium*® + TX, *BioNem C*® + TX, *NemAttack*® + TX, *Nemastar*® + TX, *Capsanem*® + TX, *Steinernema feltiae* (NemaShield®) + TX, *Nemasys F*® + TX, *BioNem F*® + TX, *Steinernema-System*® + TX, *NemAttack*® + TX, *Nemaplus*® + TX, *Exhibitline sf*® + TX, *Scia-rid*® + TX, *Entonem*® + TX, *Steinernema kraussei* (Nemasys L®) + TX, *BioNem L*® + TX, *Exhibitline srb*® + TX, *Steinernema riobrave* (BioVector®) + TX, *BioVektor*® + TX, *Steinernema scapterisci* (Nematac S®) + TX, *Steinernema* spp. + TX, *Steinernematid* spp. (Guardian Nematodes®) + TX, *Stethorus punctillum* (Stethorus®) + TX, *Tamarixia radiata* + TX,

*Tetrastichus setifer* + TX, *Thripobius semiluteus* + TX, *Torymus sinensis* + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricholine b®) + TX, *Trichogramma brassicae* (Tricho-Strip®) + TX, *Trichogramma evanescens* + TX, *Trichogramma minutum* + TX, *Trichogramma ostrinae* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*, y

- 5 otros agentes biológicos que incluyen: ácido abscísico + TX, bioSea® + TX, *Chondrostereum purpureum* (Chontrol Paste®) + TX, *Colletotrichum gloeosporioides* (Collego®) + TX, octanoato de cobre (Cueva®) + TX, trampas delta (Trapline d®) + TX, *Erwinia amylovora* (Harpin) (ProAct® + TX, Ni-HIBIT Gold CST®) + TX, Ferri-fosfato (Ferramol®) + TX, trampas embudo (Trapline y®) + TX, Gallex® + TX, Grower's Secret® + TX, homo-brasonolida + TX, fosfato de hierro (Lilly Miller Worry Free Ferramol Slug & Snail Bait®) + TX, trampa McPhail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycoleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, trampa de feromonas (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potasio (MilStop®) + TX, sales de potasio de ácidos grasos (Sanova®) + TX, solución de silicato de potasio (Sil-Matrix®) + TX, yoduro de potasio + tiocianato de potasio (Enzicur®) + TX, SuffOil-X® + TX, veneno de araña + TX, *Nosema locustae* (Semaspore Organic Grasshopper Control®) + TX, trampas pegajosas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapline y + b®) + TX.

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

- 25 Se hace referencia a la mayoría de los principios activos descritos anteriormente en la presente mediante el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" u otro "nombre común" relevante en casos individuales. Si la denominación no es un "nombre común", la naturaleza de la denominación empleada en su lugar se indica entre paréntesis para el compuesto particular; en este caso, se emplea el nombre según la IUPAC, el nombre según la IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre del compuesto" o un "código de desarrollo" o, si no se emplea ninguna de estas denominaciones ni ningún "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "N.º de Reg. CAS" se refiere al número de registro del Chemical Abstracts.

- 35 La mezcla de principios activos de los compuestos de fórmula (I) seleccionados a partir de las Tablas 1-48 y la Tabla A con los principios activos descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado a partir de las Tablas 1-48 y la Tabla A, y un principio activo como los descritos anteriormente preferentemente con una proporción de mezcla comprendida entre 100:1 y 1:6000, especialmente entre 50:1 y 1:50, más especialmente con una proporción comprendida entre 20:1 y 1:20, aún más especialmente entre 10:1 y 1:10, muy especialmente entre 5:1 y 1:5, con especial preferencia por una proporción comprendida entre 2:1 y 1:2, y siendo igualmente preferida una proporción comprendida entre 4:1 y 2:1, sobre todo una proporción de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas proporciones de mezcla son en peso.

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

- 50 Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula (I) seleccionado a partir de las Tablas 1-48 y la Tabla A, y uno o más principios activos como los descritos anteriormente se pueden aplicar, por ejemplo, en una única forma "premezclada", en una mezcla de pulverización combinada compuesta por formulaciones diferentes de cada uno de los componentes que son principios activos, tal como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de cada principio activo cuando estos se aplican de manera secuencial, es decir, uno después del otro en un periodo razonablemente corto tal como unas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula (I) seleccionados a partir de las Tablas 1-48 y la Tabla A y los principios activos como los descritos anteriormente no es esencial para llevar a la práctica la presente invención.

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

- Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de forma conocida en sí misma, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, moliendo, tamizando y/o comprimiendo un principio activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, mezclando íntimamente y/o moliendo el principio activo con el auxiliar (auxiliares). Estos procesos para preparar las composiciones y el uso de los compuestos I para preparar estas composiciones son también un objeto de la invención.
- Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente, tales como pulverización, atomización, espolvoreación, con cepillo, revestimiento, dispersión o vertido, que deben seleccionarse para adecuarse a los fines deseados de las circunstancias predominantes, y el uso de las composiciones para controlar las plagas del tipo mencionado anteriormente son otros objetos de la invención. Las tasas habituales de concentración se encuentran entre 0.1 y 1000 ppm, preferentemente entre 0.1 y 500 ppm, de principio activo. La tasa de aplicación por hectárea es generalmente de 1 a 2000 g de principio activo por hectárea, en particular de 10 a 1000 g/ha, preferentemente de 10 a 600 g/ha.
- Un método de aplicación preferido en el campo de la protección de cultivos es la aplicación al follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo posible seleccionar la frecuencia y tasa de aplicación para que coincida con el peligro de infestación de la plaga en cuestión. De manera alternativa, el principio activo puede llegar a las plantas mediante el sistema radicular (acción sistémica), empapando el emplazamiento de las plantas con una composición líquida o incorporando el principio activo en forma sólida en el emplazamiento de las plantas, por ejemplo, en la tierra, por ejemplo, en forma de gránulos (aplicación a la tierra). En el caso de los arrozales, tales gránulos se pueden introducir en forma dosificada en el arrozal anegado.
- Los compuestos de la invención y las composiciones de estos también son adecuados para la protección del material de propagación vegetal, por ejemplo, semillas, tales como frutos, tubérculos o granos, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de plantarlo, por ejemplo, se pueden tratar las semillas antes de sembrarlas. De manera alternativa, el compuesto también puede aplicarse a los granos de las semillas (recubrimiento), ya sea empapando los granos en una composición líquida o aplicando una capa de una composición sólida. También es posible aplicar las composiciones cuando el material de propagación se planta en el sitio de aplicación, por ejemplo, en el surco para la semilla durante la perforación. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal y el material de propagación vegetal tratado de este modo son otros objetos de la invención. Las tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y la plaga/hongos que se van a controlar y generalmente se encuentran entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferentemente entre 5 y 150 gramos por 100 kg de semillas, tal como entre 10 y 100 gramos por 100 kg de semillas.
- El término semilla abarca semillas y propágulos vegetales de todo tipo, que incluyen, sin carácter limitante, semillas propiamente dichas, trozos de semillas, brotes nuevos, mies, bulbos, frutos, tubérculos, granos, rizomas, esquejes, brotes cortados y similares, y en una realización preferida se refiere a semillas propiamente dichas.
- La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con o que contienen un compuesto de fórmula (I). La expresión "recubiertas o tratadas con y/o que contienen" generalmente significa que el principio activo se encuentra mayoritariamente en la superficie de las semillas en el momento de la aplicación, aunque una mayor o menor parte del principio puede penetrar en el material seminal, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto seminal se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención proporciona un material de propagación vegetal al que se adhiere un compuesto de fórmula (I). Además, en la presente se proporciona una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I).
- El tratamiento de las semillas comprende todas las técnicas de tratamiento de semillas adecuadas conocidas en la técnica, tales como el revestimiento de semillas, recubrimiento de semillas, espolvoreo de semillas, remojo de semillas y granulado de semillas. La aplicación del compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de las semillas se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los métodos conocidos, tales como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra/plantación de las semillas.
- La invención se refiere además a una composición pesticida, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención o al menos un compuesto de fórmula (Ib) o, cuando proceda, uno de sus tautómeros, en cada caso en forma libre o en una forma salina que se pueda utilizar agroquímicamente, como principio activo.
- La invención se refiere además a un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición de acuerdo con la invención a las plagas o a su entorno, preferentemente con la excepción de un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal.
- La invención se refiere además a un método para la protección de material de propagación vegetal frente al ataque de plagas, que comprende tratar el material de propagación o el sitio, donde el material de propagación está plantado, con

una composición que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención o con un compuesto de acuerdo con esta invención. La invención se refiere además a un material de propagación vegetal tratado con la composición pesticida que comprende un compuesto de acuerdo con esta invención o con un compuesto de acuerdo con esta invención.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Los compuestos de la invención se pueden diferenciar de los compuestos conocidos debido a su mayor eficacia con tasas de aplicación bajas, que puede ser verificada por un experto en la técnica utilizando los procedimientos experimentales que se exponen en los Ejemplos, empleando tasas de aplicación más bajas, cuando proceda, por ejemplo, 50 ppm, 12.5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1.5 ppm o 0.8 ppm.

#### **Ejemplos preparatorios:**

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

Para caracterizar los compuestos, se emplearon los siguientes métodos de LC-MS:

#### **Método A**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MS | Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 0 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h; intervalo de masas: de 100 a 900 Da).                                                                     |
| LC | Acquity UPLC de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 0 min, 0% de B, 100% de A; 1.2-1.5 min, 100% de B; flujo (mL/min): 0.85. |

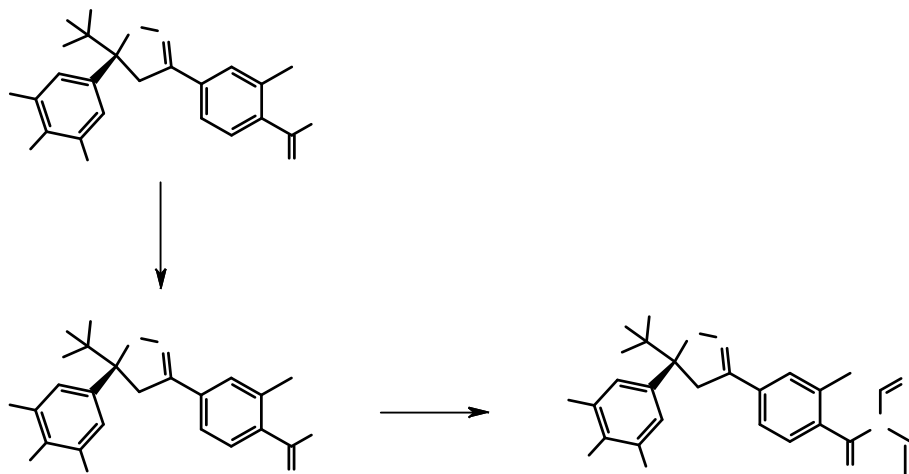
#### **Método B**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MS | Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD o SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 45 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 0 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h; intervalo de masas: de 100 a 900 Da).                                                                     |
| LC | Acquity UPLC de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 0 min, 0% de B, 100% de A; 1.2-1.5 min, 100% de B; flujo (mL/min): 0.85. |

#### **Método C**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MS | Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 350 °C, flujo de gas del cono: 50 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h, intervalo de masas: de 100 a 900 Da). |
| LC | Acquity UPLC de Waters: bomba binaria, compartimento térmico para la columna, detector de haz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): de 210 a 500, gradiente de disolventes: A = agua + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH, gradiente: 10-100% de B en 2.7 min; flujo (mL/min) 0.85                                                           |

**Ejemplo 1: 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-vinilbenzamida**

**Paso 1:**

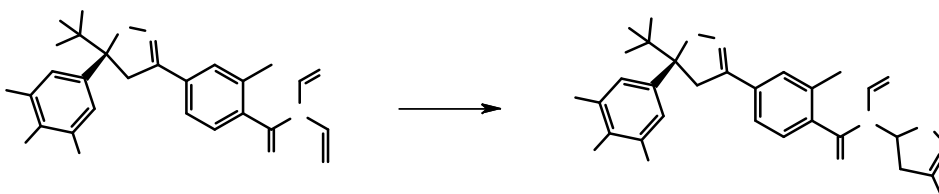
A una suspensión de 20 g del ácido 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoico en 120 mL de diclorometano se añadieron 5.0 mL de dicloruro de oxalilo y 5 gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se añadieron 1.9 mL adicionales de dicloruro de oxalilo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se evaporó el disolvente para obtener 21.2 g de cloruro de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoílo, el cual se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso 2:**

Una solución de *N*-vinilformamida (1.61 mL) y trietilamina (4.65 mL) en diclorometano (40.0 mL) se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0.271 g). La solución incolora transparente se agitó y se enfrió hasta 0-5 °C durante 5 minutos. A esta solución, se añadió gota a gota una solución del cloruro de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoílo obtenido en el paso 1 (10 g) en diclorometano (40.0 mL). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A continuación, la mezcla se extrajo entre diclorometano y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 6.8 g de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.41 (s, 3 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.08 - 4.12 (d, 1 H) 5.20 - 5.22 (m, 1 H) 5.68 (d, J=16.1 Hz, 1 H) 6.67 - 6.78 (m, 1 H) 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 4 H) 8.95 (s, 1 H)

**Ejemplo 2a:** *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A002 en la tabla A):



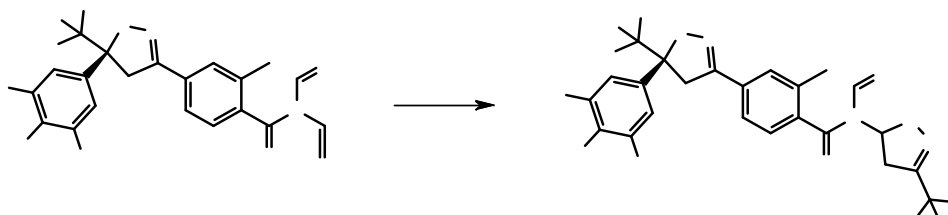
A una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (1.0 g) en acetato de etilo (10 mL) se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 500 mg de dibromomethylaldehyde (preparada según se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477) en 4 porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y a continuación se añadió más dibromomethylaldehyde (125 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice

utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 1.02 g de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida.

- 5 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.41 (s, 3 H) 3.45 - 3.61 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.24 Hz, 1 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

Ejemplo 2b: 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida (compuesto A004 en la tabla A):

10



15

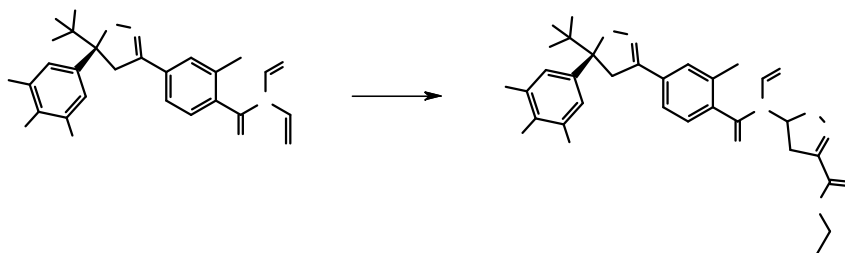
A una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (200 mg) en acetato de etilo (4.1 mL) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (150 mg). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de bromuro de 2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxiacetimidoilo (aprox. 391 mmol, preparado según se describe en la bibliografía: WO2010014257) en éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y a continuación se calentó hasta 60 °C durante 3h30. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. A continuación, se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 100:0) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 126 mg de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida.

20

25

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.41 (s, 3 H) 3.50 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=16.9 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=9.3, 6.8 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 4 H) 8.65 (s, 1 H)

Ejemplo 2c: 5-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]formilamino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (compuesto A006 en la tabla A):



30

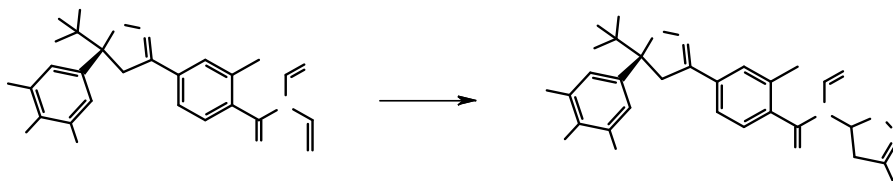
A una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (430 mg) en acetato de etilo (7 mL) se añadió (2*E*)-2-cloro-2-hidroxiiminoacetato de etilo (200 mg). A esta mezcla se añadió hidrogenocarbonato de sodio (330 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A continuación, se añadió una cantidad adicional de (2*E*)-2-cloro-2-hidroxiiminoacetato de etilo (200 mg) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 30:70) como disolvente. A continuación, el compuesto aislado se suspendió en 5 mL de pentano y la suspensión se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se filtró y el sólido se secó al vacío para obtener 412 mg de 5-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]formilamino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 1.39 - 1.42 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.42 - 3.60 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.6 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.40 (c, J=7.1 Hz, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.53 - 7.69 (m, 4 H) 8.64 (s, 1 H)

35

40

Ejemplo 2d: *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A011 en la tabla A):

45



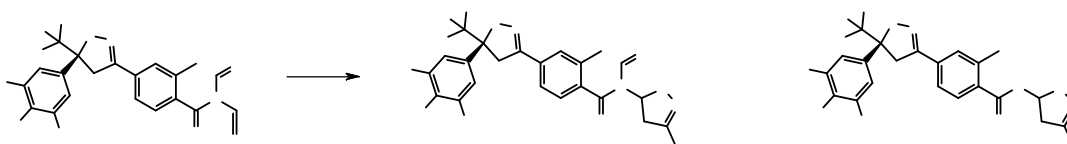
5 A una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-vinilbenzamida (500 mg) en acetato de etilo (5 mL) se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 mL). Después de agitar 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de dicloroformaldoxima (1 mL, 0.91 mol/L en dimetoxietano, preparada como se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477) en 2 porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, a continuación se añadió más hidrogenocarbonato de sodio (700 mg) y después una solución de dicloroformaldoxima (1 mL, 0.91 mol/L en dimetoxietano, preparada como se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477) en 2 porciones en 5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 428 mg de N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metilbenzamida.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.41 (s, 3 H) 3.39 - 3.59 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.91-6.95 (dd, J=5.5 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.53 - 7.69 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

20 Utilizando un procedimiento similar, se preparó N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-formil-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A010 en la tabla A):

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.41 (s, 3 H) 3.40 - 3.59 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 6.85 - 6.97 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

25 Ejemplo 2e: 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A008 en la tabla A) y 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A009 en la tabla A):



30 A una solución de N-clorosuccinimida (0.55 g) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se añadió la oxima del acetaldehído (240 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-vinilbenzamida (0.40 g) y trietilamina (0.58 mL) en N,N-dimetilformamida (2.0 mL). La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, la reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. En un recipiente por separado, una solución de N-clorosuccinimida (0.55 g) disuelta en N,N-dimetilformamida (12 mL) con la oxima del acetaldehído (0.24 g) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se añadieron 2 mL de esta solución a la mezcla de reacción. Se agitó adicionalmente a 60 °C durante 3 horas y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 100:0) como disolvente para obtener dos compuestos independientes: se obtuvieron 138 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida junto con 219 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida.

4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.12 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.28 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.72 - 6.87 (m, 1 H) 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

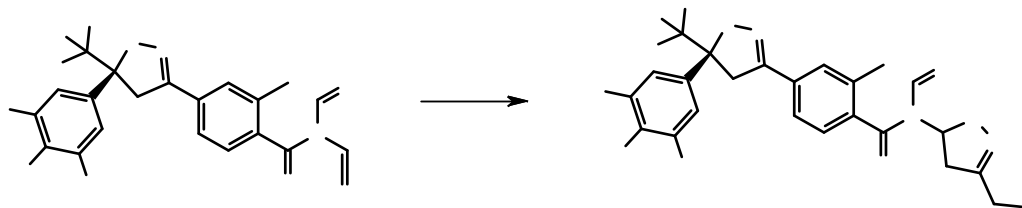
4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.12 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.28 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.72 - 6.87 (m, 1 H) 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.51 - 7.69 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

- il)benzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.08 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.39 (dd, J=18.2, 7.9 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 2 H) 7.42 - 7.44 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.9 Hz, 2 H)
- 5 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener *N*-formil-2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A023 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.12 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.28 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.77 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)
- 10 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-cloro-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A024 en la tabla A) y 2-cloro-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A025 en la tabla A).
- 15 2-cloro-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A024 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.13 (s, 3 H) 3.11 - 3.35 (m, 2 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 3.98 - 4.16 (m, 2 H) 6.78 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 7.71 (dt, J=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 7.80 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H)
- 20 2-cloro-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A025 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.09 (s, 3 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 3.40 (ddd, J=17.9, 9.1, 1.3 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 1 H) 6.42 (ddd, J=8.9, 7.9, 3.3 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 7.69 - 7.83 (m, 2 H)
- 25 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A039 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.12 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.28 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.73 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.77 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.53 - 7.66 (m, 2 H) 7.71 (s, J=4.57 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)
- 30 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A040 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.12 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.28 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 3.73 (d, J=17.6 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.78 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)
- 35 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-cloro-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A033 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.13 (s, 3 H) 3.16 - 3.36 (m, 2 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=9.2, 5.1 Hz, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 3 H) 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H)
- 40 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A034 en la tabla A) y 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A036 en la tabla A).
- 45 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A034 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.13 (s, 3 H) 3.14 - 3.39 (m, 2 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.78 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.76 (dt, J=8.1, 1.8 Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H).
- 50 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A036 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.09 (s, 3 H) 2.94 (dd, J=17.9, 2.6 Hz, 1 H) 3.39 (ddd, J=17.9, 9.1, 0.9 Hz, 1 H) 3.68 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.07 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.36 - 6.45 (m, 1 H) 6.65 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=5.9 Hz, 2 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H)
- 55 Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-bromo-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A035 en la tabla A) y 2-bromo-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A037 en la tabla A).
- 60 2-bromo-*N*-formil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A035 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.13 (s, 3 H) 3.22 - 3.35 (m, 2 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 2 H) 4.08 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.70 - 6.90 (m, 1 H) 7.50 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 7.76 (dt, J=8.1,

1.8 Hz, 1 H) 7.88 - 8.08 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H).

2-bromo-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A037 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.08 (s, 3 H) 2.94 (dd,  $J=17.9$ , 2.9 Hz, 1 H) 3.39 (ddd,  $J=17.9$ , 9.2, 1.1 Hz, 1 H) 3.68 (d,  $J=17.2$  Hz, 1 H) 4.07 (d,  $J=17.2$  Hz, 1 H) 6.36 - 6.44 (m, 1 H) 6.65 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 4 H) 7.89 (s, 1 H)

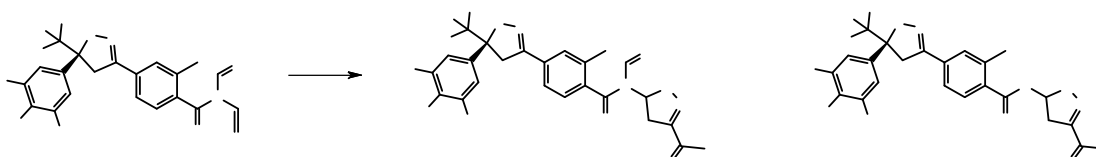
Ejemplo 2f: 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A022 en la tabla A):



A una solución de *N*-clorosuccinimida (0.48 g) en *N,N*-dimetilformamida (11 mL) se añadió la oxima del propionaldehído (260 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (0.35 g) y trietilamina (0.5 mL) en *N,N*-dimetilformamida (1.8 mL). La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación se calentó hasta 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se guardó en la nevera durante 18 horas, a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 60:40) como disolvente para obtener 360 mg de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-2-metilbenzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm):

1.26 (t, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.50 (c,  $J=7.3$  Hz, 2 H) 3.29 (d,  $J=6.9$  Hz, 2 H) 3.70 (d,  $J=17.2$  Hz, 1 H) 4.07 - 4.12 (m, 1 H) 6.77 (dd,  $J=8.2$ , 6.8 Hz, 1 H) 7.40 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 7.53 - 7.68 (m, 4 H) 8.66 (s, 1 H)

Ejemplo 2g: *N*-(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A015 en la tabla A) y *N*-(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A014 en la tabla A):



A una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (0.50 g) en acetato de etilo (5 mL) se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 mL). Después de agitar 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio (690 mg) y cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidóilo (250 mg, preparado como se describe en la bibliografía: WO2011085170). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se añadió más cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidóilo (250 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más y a continuación se añadió más cloruro de 3-cloro-*N*-hidroxi-2-oxopropanimidóilo (250 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, a continuación se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 1.5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 10:90) como disolvente para obtener dos compuestos independientes, que se volvieron a purificar utilizando una segunda cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo/diclorometano (desde 0:100 hasta 10:90) como disolvente, para obtener:

72 mg de *N*-(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.41 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 3.31 - 3.56 (m, 2 H) 3.70 (d,  $J=17.2$  Hz, 1 H) 4.10 (d,  $J=17.2$  Hz, 1 H) 6.97 (dd,  $J=11.00$ , 5.9 Hz, 1 H) 7.40 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 4 H) 8.63

(s, 1 H)

31 mg de *N*-(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.50 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=18.7, 4.4 Hz, 1 H) 3.47 (dd, J=18.5, 10.1 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.03 - 4.12 (m, 1 H) 6.51 (dd, J=8.9, 3.9 Hz, 1 H) 6.63 (td, J=9.6, 4.6 Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H)

Utilizando unas condiciones similares, también se pudieron obtener los siguientes compuestos:

10 *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A016 en la tabla A) y *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A012 en la tabla A).

15 *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A016 en la tabla A) <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.49 (s, 3 H) 3.09 (dd, J=17.6, 3.7 Hz, 1 H) 3.63 (dd, J=17.9, 9.2 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.52 - 6.79 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

20 *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A012 en la tabla A) <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.42 (s, 3 H) 3.42 - 3.58 (m, 2 H) 3.74 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=10.4, 5.7 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)

Utilizando unas condiciones similares, también se pudieron obtener los siguientes compuestos:

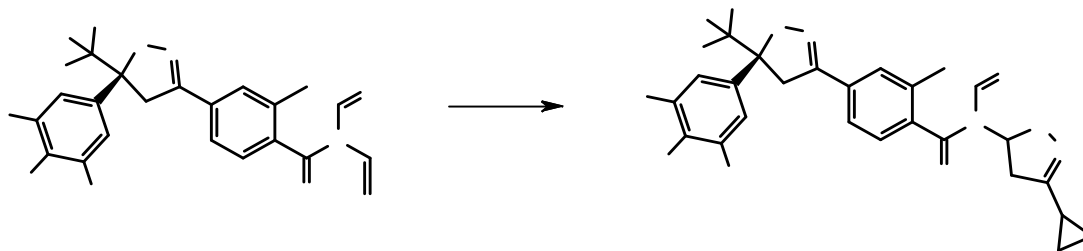
25 2-cloro-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A017 en la tabla A) y 2-cloro-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A018 en la tabla A).

30 2-cloro-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A017 en la tabla A): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 3.39 - 3.60 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=10.6, 5.5 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 7.74 (dt, J=7.7, 2.0 Hz, 1 H) 7.78 - 7.95 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H).

35 2-cloro-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A018 en la tabla A). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 3.13 (dd, J=18.2, 4.2 Hz, 1 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 4.08 (d, J=17.6 Hz, 1 H) 6.56 (ddd, J=9.4, 8.3, 4.2 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 3 H) 7.69 - 7.86 (m, 2 H)

40 Utilizando unas condiciones similares, también se pudo obtener la 4-[(5*S*)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A21 en la tabla A). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.42 (s, 3 H) 3.40 - 3.58 (m, 2 H) 3.74 (d, J=17.6 Hz, 1 H) 4.13 - 4.26 (m, 1 H) 6.93 (dd, J=10.3, 5.9 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H)

45 Ejemplo 2h: *N*-(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (compuesto A031 en la tabla A):

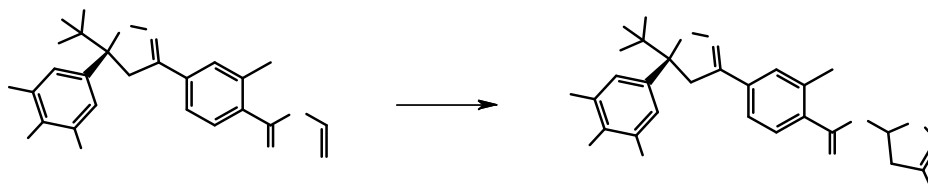


50

A una solución de *N*-clorosuccinimida (0.55 g) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) se añadió la oxima del ciclopropilaldehído (350 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (0.40 g) y trietilamina (0.58 mL) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). La reacción se agitó adicionalmente a

temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se guardó en la nevera durante 18 horas, a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente para obtener 223 mg de *N*-(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 0.84 - 1.00 (m, 4 H) 1.80 - 1.84 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.07 - 4.11 (m, 1 H) 6.76 (dd, J=9.2, 5.9 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.52 - 7.68 (m, 4 H) 8.65 (s, 1 H)

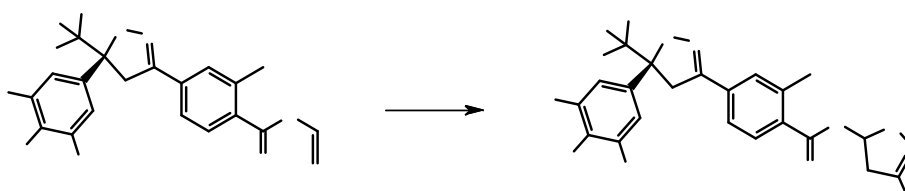
Ejemplo 3: *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A001 en la tabla A):



A una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-vinilbenzamida (500 mg) en acetato de etilo (13 mL) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (410 mg). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 260 mg de dibromoformaldoxima (preparada según se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 100:0) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 287 mg de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.49 (s, 3 H) 3.13 (dd, J=17.97, 3.67 Hz, 1 H) 3.61 - 3.74 (m, 2 H) 3.94 - 4.16 (m, 1 H) 6.47 - 6.67 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.87 Hz, 2 H)

Ejemplo 4: *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A003 en la tabla A):

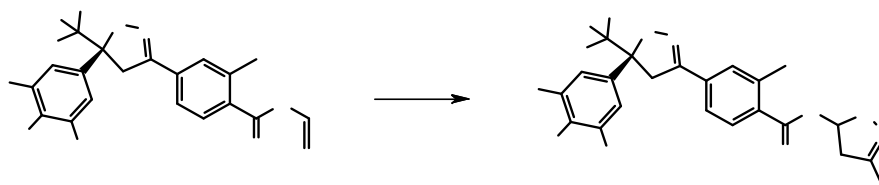


A una solución de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-vinilbenzamida (500 mg) en tolueno (22 mL) se añadió carbonato de potasio (300 mg) y trietilamina (0.15 mL). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de dicloroformaldoxima (1 mL, 1.4 mol/L en dimetoxietano, preparada como se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477) en porciones durante 50 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadió a esta suspensión una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió una solución de dicloroformaldoxima (1 mL, 1.4 mol/L en dimetoxietano) en porciones durante 3 h 40 minutos, junto con aprox. 240 mg de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 60:0) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 196 mg de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.49 (s, 3 H) 3.06 - 3.13 (m, 1 H) 3.63 (dd, J=18.2, 9.0 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=17.2

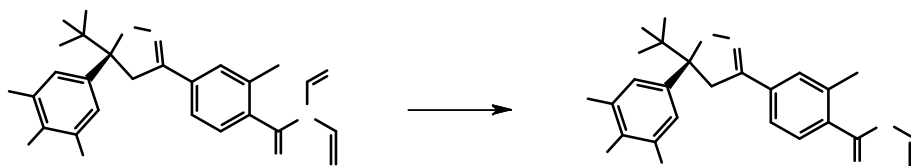
Hz, 1 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.50 - 6.66 (m, 2 H) 7.44 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=5.36 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=6.24 Hz, 2 H)

Ejemplo 5: 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A009 en la tabla A):



A una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-vinilbenzamida (100 mg) en acetato de etilo (2 mL) y agua (0.11 mL) se añadió carbonato de potasio (91 mg). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de cloruro de N-hidroxietanimidoilo (61 mg, preparado según se describe en la bibliografía: WO2013052394) en acetato de etilo (0.3 mL) en porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió a esta suspensión una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y después un poco más de cloruro de N-hidroxietanimidoilo (61 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se añadió un poco más de cloruro de N-hidroxietanimidoilo (61 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió una cantidad adicional de cloruro de N-hidroxietanimidoilo (61 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió un poco más de cloruro de N-hidroxietanimidoilo (61 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 70:0) como disolvente. A continuación, se volvió a purificar adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener 6.8 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.08 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.39 (dd, J=18.2, 7.9 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.38 - 6.46 (m, 2 H) 7.42 - 7.44 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.9 Hz, 2 H)

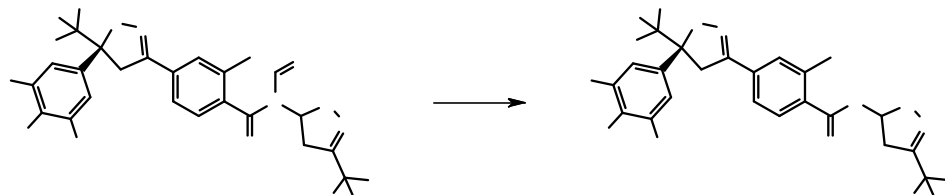
Ejemplo 6a: 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-vinilbenzamida



A una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-vinilbenzamida (1.75 g) en tetrahidrofurano (17.5 mL) se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (2.15 mL). Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 60:40) como disolvente. A continuación, se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano (desde 0:100 hasta 10:90) como disolvente para obtener 830 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-vinilbenzamida.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.51 (s, 3 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=15.8, 1 H) 7.13-7.20 (m, 1 H) 7.35-7.38 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.51 - 7.65 (m, 4 H)

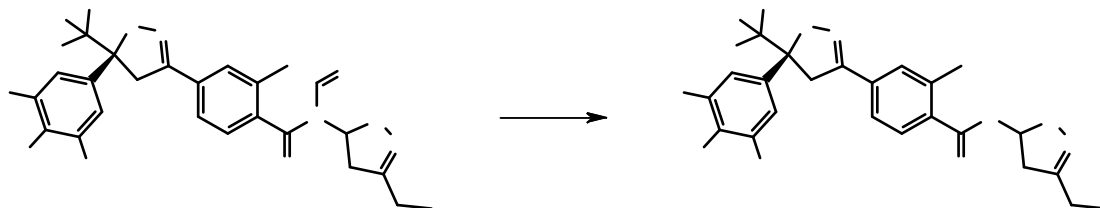
Ejemplo 6b: 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida (compuesto A005 en la tabla A):



A una solución de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida (60 mg) en tetrahidrofurano (0.6 mL) se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (0.06 mL). Después de agitar 2.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 30:70) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 52 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida.

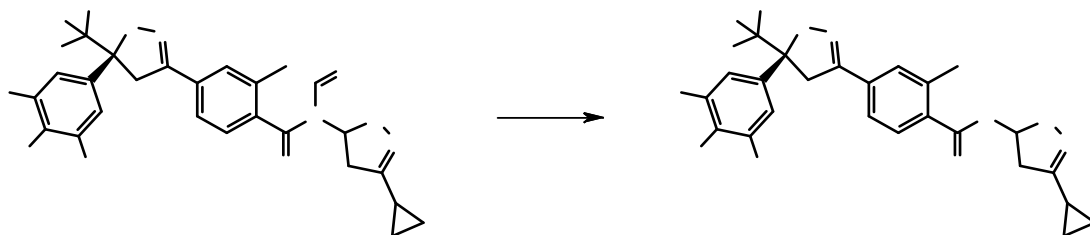
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.49 (s, 3 H) 3.14 (dd, J=18.2, 4.2 Hz, 1 H) 3.58 (dd, J=18.3, 8.4 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.03 - 4.13 (m, 1 H) 6.48 - 6.72 (m, 2 H) 7.39 - 7.49 (m, 1 H) 7.53 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.9 Hz, 2 H)

**Ejemplo 6c:** 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (compuesto A026 en la tabla A):



Utilizando unas condiciones similares a las del Ejemplo 6b, se pudo obtener 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida a partir de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-formil-2-metilbenzamida.

4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida:  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 1.13 - 1.27 (m, 3 H) 2.40 - 2.45 (m, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 3 H) 2.88 (dd, J=18.2, 3.1 Hz, 1 H) 3.39 (dd, J=17.9, 8.4 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.32 - 6.49 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.87 Hz, 2 H)



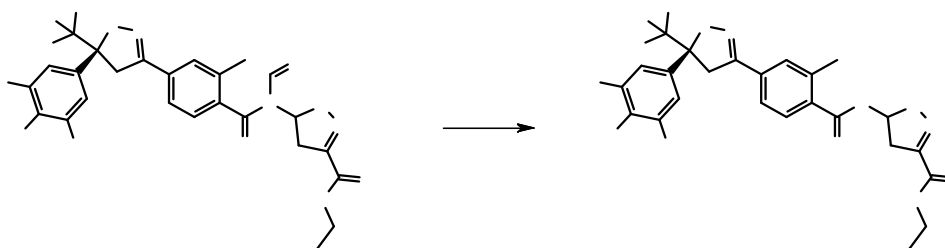
Utilizando unas condiciones similares a las del Ejemplo 6b, se pudo obtener N-(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida a partir de N-(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metilbenzamida.

N-(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 0.70 - 0.91 (m, 2 H) 0.92 - 1.12 (m, 2 H) 1.82 (td, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H) 2.49 (s, 3 H) 2.72 (dd, J=17.6, 2.9 Hz, 1 H) 3.26 (dd, J=17.6, 8.4 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.02 - 4.13 (m, 1 H) 6.29 - 6.54 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.59 (d, J=5.9 Hz, 2 H).

Utilizando unas condiciones similares a las del Ejemplo 6b, se pudo obtener 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-

(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (compuesto A021 en la tabla A):  
 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.49 (s, 3H) 3.09 (dd, *J*=18.2, 4.2 Hz, 1 H) 3.63 (dd, *J*=17.9, 9.2 Hz, 1 H) 3.73 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.14 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 6.52 - 6.71 (m, 2 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.53-7.54 (m, *J*=6.2 Hz, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H)

Ejemplo 6d: 5-[[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (compuesto A007 en la tabla A):



A una solución de 5-[[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]formilamino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo (200 mg) en tetrahidrofurano (2.0 mL) se añadió hidróxido de sodio ac. 2 M (0.20 mL) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. A continuación, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 73 mg de 5-[[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo.

1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 3.16 (dd, *J*=18.7, 3.7 Hz, 1 H) 3.58 (dd, *J*=18.7, 9.5 Hz, 1 H) 3.69 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.37 (c, *J*=6.7 Hz, 2 H) 6.54 - 6.73 (m, 2 H) 7.39 - 7.48 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=5.87 Hz, 2 H)

Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A013 en la tabla A). 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.49 (s, 3 H) 2.98 - 3.18 (m, 1 H) 3.62 (dd, *J*=17.9, 9.5 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.09 (d, *J*=17.6 Hz, 1 H) 6.51 - 6.78 (m, 2 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.65 (s, 2 H)

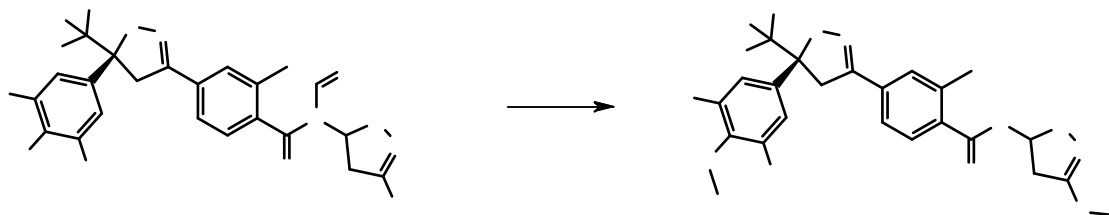
Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A027 en la tabla A): 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm) 2.08 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.68 - 2.93 (m, 1 H) 3.39 (dd, *J*=17.9, 7.7 Hz, 1 H) 3.69 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.05 - 4.12 (m, 1 H) 6.29 - 6.54 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.65 (s, 2 H)

Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 4-[(5*S*)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A028 en la tabla A): 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm) 2.08 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.69 - 2.95 (m, 1 H) 3.39 (dd, *J*=17.9, 7.7 Hz, 1 H) 3.73 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.02 - 4.23 (m, 1 H) 6.33 - 6.50 (m, 2 H) 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H).

Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 4-[(5*S*)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A029 en la tabla A): 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.08 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.87 (dd, *J*=17.9, 2.6 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=17.9, 7.7 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 4.12 - 4.18 (m, 1 H) 6.29 - 6.53 (m, 2 H) 7.42 - 7.44 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.49 - 7.59 (m, 2 H) 7.81 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H).

Utilizando un procedimiento similar, se pudo obtener 2-cloro-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A038 en la tabla A): 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.09 (s, 3 H) 2.93 (dd, *J*=18.3, 2.9 Hz, 1 H) 3.39 (ddd, *J*=17.9, 8.8, 1.1 Hz, 1 H) 3.62 - 3.73 (m, 1 H) 4.07 (d, *J*=17.2 Hz, 1 H) 6.36 - 6.46 (m, 1 H) 6.87 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H) 7.51 - 7.67 (m, 3 H) 7.67 - 7.82 (m, 2 H)

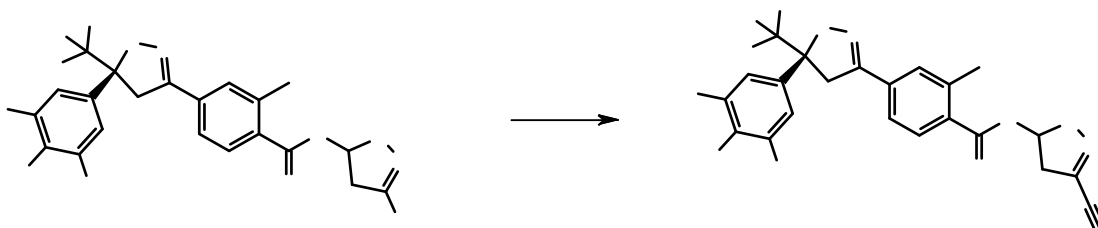
Ejemplo 8: Preparación de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-metilsulfanilfenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida (compuesto A020 en la tabla A):



A una solución de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (100 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2.0 mL) a temperatura ambiente se añadió tiometóxido de sodio (22 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. A continuación, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/ciclohexano (desde 0:100 hasta 50:50) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 32 mg de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-metilsulfanilfenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.47 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.96 (dd, J=17.4, 2.7 Hz, 1 H) 3.51 (dd, J=17.2, 8.4 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.42 - 6.62 (m, 2 H) 7.43 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.63 (s, 2 H)

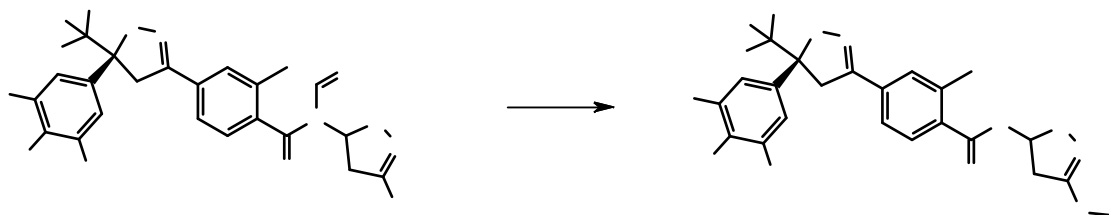
Ejemplo 8a: Preparación de *N*-(3-ciano-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (compuesto A145 en la tabla A):



A una solución de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (0.50 g) en piridina (8.3 mL) se añadió cianuro de cobre (0.15 g). La suspensión amarilla resultante se calentó dos veces en condiciones de microondas durante 20 min a 120 °C. A continuación, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando acetato de etilo/ciclohexano (gradiente desde 0:10 hasta 10:0) como disolvente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa. De este modo, se obtuvieron 101 mg de *N*-(3-ciano-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.19 (dd, J=17.6, 3.7 Hz, 1 H) 3.65 (dd, J=17.9, 9.9 Hz, 1 H) 4.20 - 4.50 (m, 2 H) 6.54 (td, J=9.4, 3.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.58 - 7.74 (m, 2 H) 7.84 (s, 2 H) 9.58 (d, J=9.2 Hz, 1 H)

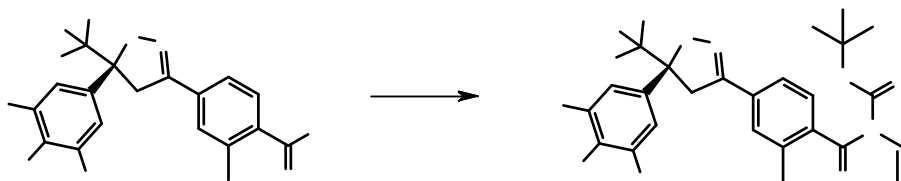
Ejemplo 9: Preparación de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (compuesto A030 en la tabla A):



A una solución de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-

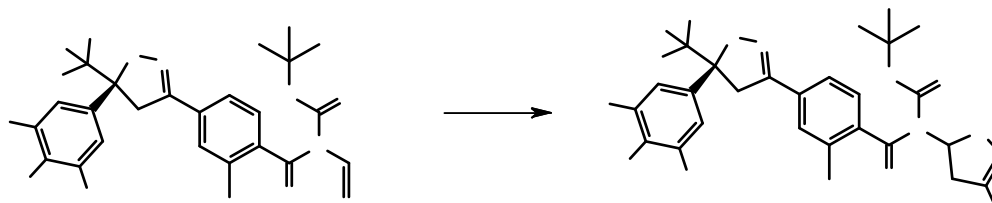
il]-*N*-formil-2-metilbenzamida (100 mg) disuelta en metanol (2.0 mL) se añadió metilato de sodio aprox. 5.4 M en metanol (0.049 mL) y la solución se agitó durante 22 horas. A continuación, la reacción se extrajo entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo, el cual se purificó a continuación mediante HPLC preparativa. De este modo, se obtuvieron 39 mg de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.50 (s, 3 H) 2.86 (dd, J=17.2, 3.7 Hz, 1 H) 3.47 (dd, J=17.2, 8.8 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.43 (td, J=8.4, 3.7 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H)

**Ejemplo 10:** *N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]-*N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo:



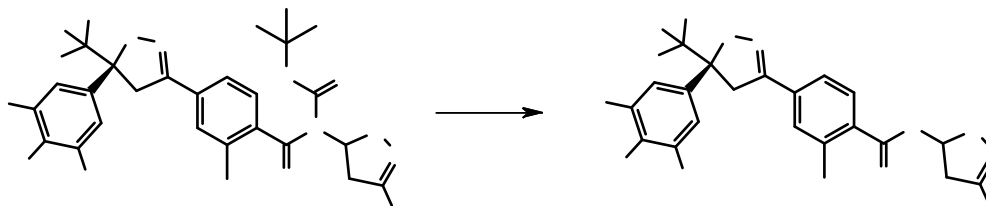
A una solución de 13.72 g de *N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo, 23.2 g de trietilamina y 1.14 g de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina en 200 mL de 1,2-dicloroetano se añadió una solución de 41.5 g de cloruro de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil (obtenido como se ha descrito en el paso 1 del Ejemplo 1) en 165 mL de 1,2-dicloroetano a 40-50 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, a continuación se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se añadieron 75 mL de agua y 75 mL de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se aisló la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando acetato de etilo/ciclohexano (gradiente desde 1:19 hasta 1:5) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 38.09 g de *N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]-*N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo como una goma. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 7.59 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

**Ejemplo 11:** *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]carbamato de *tert*-butilo (compuesto A67 en la tabla A):



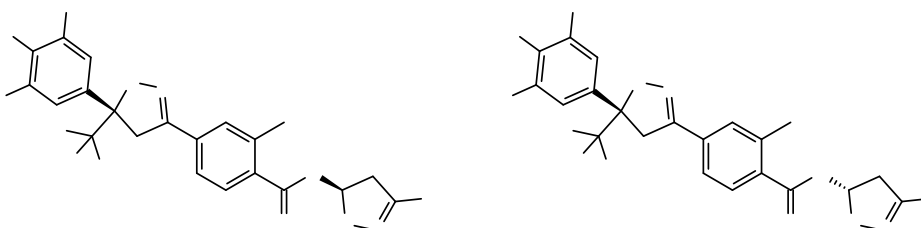
A una mezcla de 26.0 g de *N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]-*N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 10), 19.7 g de bicarbonato de sodio, 260 mL de bicarbonato de sodio saturado acuoso y 260 mL de acetato de etilo se añadieron 72 mL de una solución de dicloroformaldoxima en dimetoxietano (0.97 N, preparada según se describe en la bibliografía: *Chemical Communications*, 2010, pág. 8475-8477) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de 70 mL de dicloroformaldoxima en dimetoxietano (0.97 N) y se continuó agitando durante 3 días. A continuación, la mezcla se extrajo con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando acetato de etilo/ciclohexano (gradiente desde 19:1 hasta 1:5) como disolvente. De este modo, se obtuvieron 24.04 g de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]carbamato de *tert*-butilo como un sólido amorfo blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 7.58 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.47 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

**Ejemplo 12:** *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (compuesto A003 en la tabla A):



Una solución de 10 g de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-[4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]carbamato de *tert*-butilo (Ejemplo 11) en 100 mL de ácido acético se calentó en un baño de aceite a 100 °C. Después de 1 hora, se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando acetato de etilo/ciclohexano como disolvente. De este modo, se obtuvieron 6.95 g de *N*-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida como una resina incolora, que cristalizó al dejarla reposar. Se observó que los datos analíticos de la muestra obtenida de este modo eran idénticos a los enumerados para el Ejemplo 4. La recrystalización en éter proporcionó 5.4 g del producto en forma de cristales incoloros, que se descompusieron al fundirse a 190-192 °C.

Preparación de los isómeros individuales *N*-[(5*R*)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (ejemplo A146 en la tabla A) y *N*-[(5*S*)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida (ejemplo A147 en la tabla A)



La mezcla de isómeros de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

#### Método de HPLC analítica:

Método de HPLC analítica:  
HPLC: Waters UPLC – HClass, detector DAD de Waters UPLC  
Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.46 cm x 10 cm  
Fase móvil: Hept/EtOAc 80/20  
Tasa de flujo: 1.0 mL/min  
Detección: 265 nm  
Concentración de la muestra: 1 mg/mL en DCM/iPrOH 50/50  
Inyección: 2 µL

#### Método de HPLC preparativa:

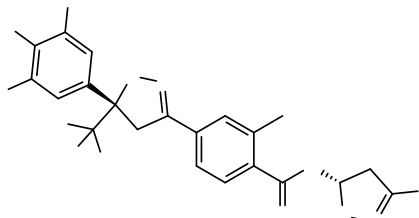
Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.  
Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm  
Fase móvil: Hept/EtOAc 80/20  
Tasa de flujo: 10 mL/min  
Detección: UV 260 nm  
Concentración de la muestra: 66 mg/mL en (heptano/EtOAc 1/1)  
Inyección: 75 µL - 450 µL

#### Resultados:

| Primer enantiómero eluido | Segundo enantiómero eluido |
|---------------------------|----------------------------|
|---------------------------|----------------------------|

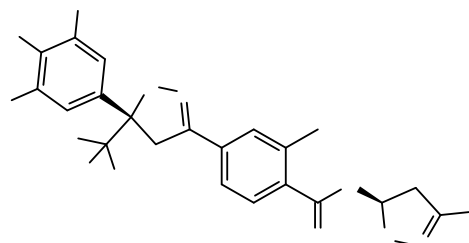
|                                        |                                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 9.13       | Tiempo de retención (min) ~ 19.23      |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 96 | Pureza química (% de área a 265 nm) 96 |
| Exceso enantiomérico (%) > 99          | Exceso enantiomérico (%) > 99          |

El compuesto con el tiempo de elución de 9.13 min es *N*-[(5*S*)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida,



5

mientras que el compuesto con el tiempo de elución de 19.23 min es *N*-[(5*R*)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida.



10

Preparación de los isómeros individuales *N*-[(5*S*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (ejemplo A148 en la tabla A) y *N*-[(5*R*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida (ejemplo A149 en la tabla A)



15

La mezcla de isómeros de *N*-[3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

20

#### Método de HPLC analítica:

HPLC: Waters UPLC – HClass, detector DAD de Waters UPLC  
 Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.46 cm x 10 cm  
 Fase móvil: Hept/EtOAc 70/30  
 Tasa de flujo: 1.0 mL/min  
 Detección: 265 nm  
 Concentración de la muestra: 1 mg/mL en DCM/iPrOH 50/50  
 Inyección: 2 µL

30

#### Método de HPLC preparativa:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.  
 Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm  
 Fase móvil: Hept/EtOAc 70/30  
 Tasa de flujo: 10 mL/min  
 Detección: UV 2365 nm  
 Concentración de la muestra: 100 mg/mL en EtOAc

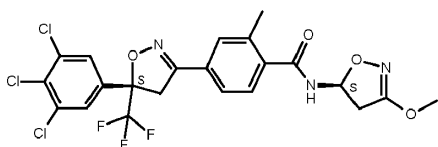
35

Inyección: 200 µL - 300 µL

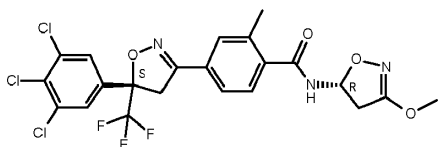
#### Resultados:

| Primer enantiómero eluido              | Segundo enantiómero eluido             |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 6.52       | Tiempo de retención (min) ~ 11.93      |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 99 | Pureza química (% de área a 265 nm) 99 |
| Exceso enantiomérico (%) > 99          | Exceso enantiomérico (%) > 99          |

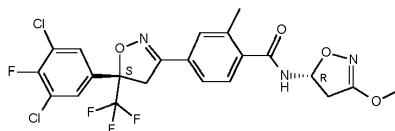
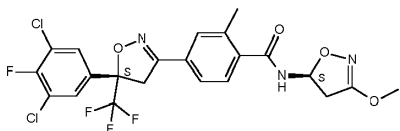
El compuesto con el tiempo de elución de 6.52 min es *N*-[(5*S*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida,



mientras que el compuesto con el tiempo de elución de 11.93 min es *N*-[(5*R*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5*S*)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]benzamida.



Preparación de los isómeros individuales 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-[(5*S*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida (ejemplo A150 en la tabla A) y 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-[(5*R*)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida (ejemplo A151 en la tabla A)



La mezcla de isómeros de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-[3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

#### Método de HPLC analítica:

HPLC: Waters UPLC – HClass, detector DAD de Waters UPLC

Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 3 µm, 0.46 cm x 10 cm

Fase móvil: Hept/EtOAc 70/30

Tasa de flujo: 1.0 mL/min

Detección: 265 nm

Concentración de la muestra: 1 mg/mL en DCM/iPrOH 50/50

Inyección: 2 µL

#### Método de HPLC preparativa:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545

Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm

Fase móvil: Hept/EtOAc 70/30

Tasa de flujo: 10 mL/min

Detección: UV 265 nm

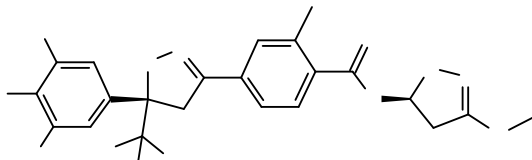
Concentración de la muestra: 100 mg/mL en EtOAc

Inyección: 50 µL - 250 µL

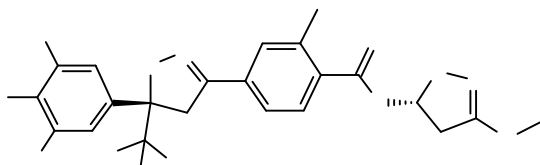
#### Resultados:

| Primer enantiómero eluido              | Segundo enantiómero eluido             |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 7.02       | Tiempo de retención (min) ~ 10.18      |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 99 | Pureza química (% de área a 265 nm) 99 |
| Exceso enantiomérico (%) > 99          | Exceso enantiomérico (%) > 99          |

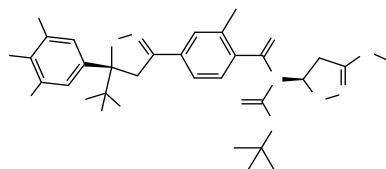
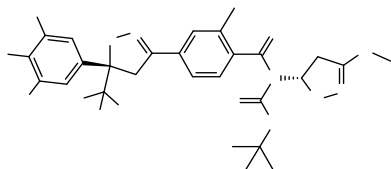
El compuesto con el tiempo de elución de 7.02 min es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5S)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida,



- 5 mientras que el compuesto con el tiempo de elución de 10.18 min es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5R)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida.



- 10 Preparación de los isómeros individuales N-[(5S)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-N-[2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzoil]carbamato de *tert*-butilo y N-[(5R)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-N-[2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzoil]carbamato de *tert*-butilo (ejemplos A152 y A153 en la tabla A)



- 15 La mezcla de isómeros de N-[3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-N-[2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzoil]carbamato de *tert*-butilo se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

- 20 Método de HPLC analítica:

HPLC: Waters UPLC – HClass, detector DAD de Waters UPLC  
 Columna: Daicel CHIRALPAK® IB, 3 µm, 0.46 cm x 10 cm  
 Fase móvil: Hept/EtOH 90/10  
 Tasa de flujo: 1.0 mL/min  
 Detección: 265 nm  
 Concentración de la muestra: 1 mg/mL en MeOH  
 Inyección: 2 µL

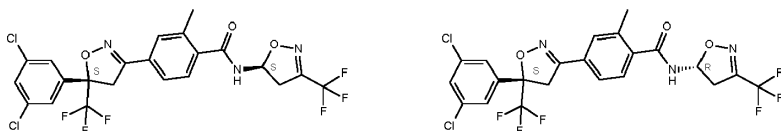
- 30 Método de HPLC preparativa:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.  
 Columna: Daicel CHIRALPAK® IA, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm  
 Fase móvil: Hept/iPr 80/20  
 Tasa de flujo: 10 mL/min  
 Detección: UV 265 nm  
 Concentración de la muestra: 27 mg/mL en DCM/iPr  
 Inyección: 300 µL - 400 µL

Resultados:

| Primer enantiómero eluido: compuesto A152 | Segundo enantiómero eluido: compuesto A153 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 9.22          | Tiempo de retención (min) ~ 7.64           |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 99    | Pureza química (% de área a 265 nm) 99     |
| Exceso enantiomérico (%) > 99             | Exceso enantiomérico (%) > 99              |

Preparación de los isómeros individuales 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(5*S*)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida y 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(5*R*)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida (ejemplos A154 y A155 en la tabla A, respectivamente)



La mezcla de isómeros de 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

#### Método de HPLC analítica:

SFC: Waters Acquity UPC<sup>2</sup>/QDa  
 Detector de PDA Waters Acquity UPC<sup>2</sup>  
 Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C  
 Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: EMI  
 gradiente: 10% de B en 4.8 min  
 ABPR: 1800 psi  
 Tasa de flujo: 2.0 mL/min  
 Detección: 265 nm  
 Concentración de la muestra: 1 mg/mL en Hept/iPr 50/50  
 Inyección: 1 µL

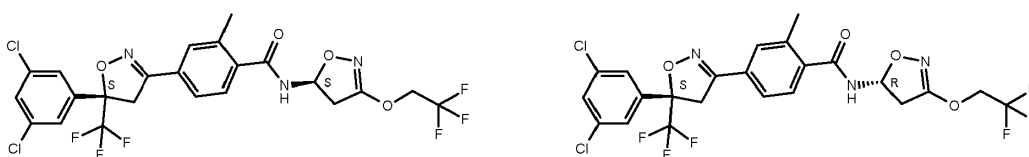
#### Método de HPLC preparativa:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.  
 Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm  
 Fase móvil: Hept/iPr 90/10  
 Tasa de flujo: 10 mL/min  
 Detección: UV 220 nm  
 Concentración de la muestra: 140 mg/mL en DCM/EE 1/2  
 Inyección: 70 µL

#### Resultados:

| Primer enantiómero eluido: compuesto A154 | Segundo enantiómero eluido: compuesto A155 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 2.22          | Tiempo de retención (min) ~ 3.20           |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 95    | Pureza química (% de área a 265 nm) 99     |
| Exceso enantiomérico (%) > 91             | Exceso enantiomérico (%) > 99              |

Preparación de los isómeros individuales 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(5*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida y 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[(5*R*)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida (ejemplos A156 y A157 en la tabla A, respectivamente)



La mezcla de isómeros de 4-[(5*S*)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-2-metil-*N*-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

Método de HPLC analítica:

SFC: Waters Acquity UPC<sup>2</sup>/QDa  
 Detector de PDA Waters Acquity UPC<sup>2</sup>  
 Columna: Daicel SFC CHIRALPAK® IA, 3 µm, 0.3 cm x 10 cm, 40 °C  
 Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: EMI gradiente: 10% de B en 4.8 min

ABPR: 1800 psi  
 Tasa de flujo: 2.0 mL/min  
 Detección: 265 nm  
 Concentración de la muestra: 1 mg/mL en Hept/iPr 50/50  
 Inyección: 1 µL

Método de HPLC preparativa:

Sistema de autopurificación de Waters: administrador de muestras 2767, detector UV/visible 2489, módulo de gradiente cuaternario 2545.

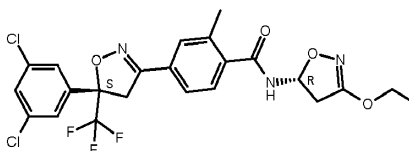
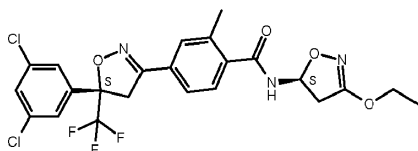
Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 5 µm, 1.0 cm x 25 cm  
 Fase móvil: Hept/iPr 90/10

Tasa de flujo: 10 mL/min  
 Detección: UV 220 nm  
 Concentración de la muestra: 140 mg/mL en DCM/EE 1/2  
 Inyección: 70 µL

Resultados:

| Primer enantiómero eluido: compuesto A156 | Segundo enantiómero eluido: compuesto A157 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 3.56          | Tiempo de retención (min) ~ 4.96           |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 95    | Pureza química (% de área a 265 nm) 95     |
| Exceso enantiomérico (%) > 93             | Exceso enantiomérico (%) > 93              |

Preparación de los isómeros individuales 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5S)-3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida y 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5R)-3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida (ejemplos A158 y A159 en la tabla A, respectivamente)



La mezcla de isómeros de 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida se sometió a resolución quiral mediante cromatografía de HPLC preparativa utilizando las condiciones que se exponen a continuación en la presente.

Método de HPLC analítica:

Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 5 µm, 0.46 cm x 25 cm  
 Fase móvil: Hept/EtOH/dietilamina 90/10  
 Tasa de flujo: 1.0 mL/min  
 Detección: DAD 270 nm  
 Muestra disuelta en EtOH

Temperatura: 25 °C

Método de HPLC preparativa:

Columna: Daicel CHIRALPAK® IC, 5 µm, 3 cm x 25 cm  
 Fase móvil: dióxido de carbono/metanol 60/40

Tasa de flujo: 120 mL/min

Temperatura: 25 °C

Presión de salida: 130 bar

Resultados:

| Primer enantiómero eluido: compuesto A158 | Segundo enantiómero eluido: compuesto A159 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|

|                                          |                                          |
|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Tiempo de retención (min) ~ 7.3          | Tiempo de retención (min) ~ 12.2         |
| Pureza química (% de área a 265 nm) 91.6 | Pureza química (% de área a 265 nm) 93.0 |
| Exceso enantiomérico (%) > 99.5          | Exceso enantiomérico (%) > 99.5          |

#### Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida



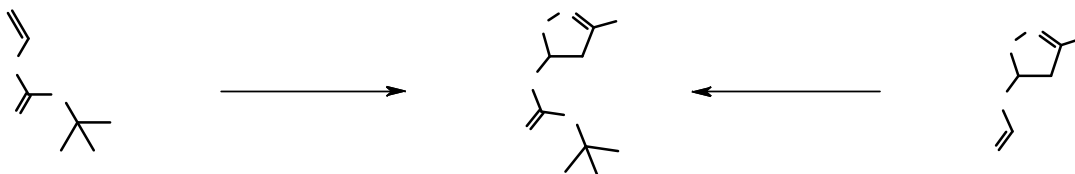
5

10

15

A una solución enfriada (0-5 °C) de *N*-vinilformamida (13.0 g) en acetato de etilo (366 mL), se añadió una solución de bicarbonato de sodio (77.6 g) en agua (183 mL). Después de 15 min, se añadió a esta suspensión bifásica una solución de la oxima de la dibromometanona (40.8 g) en acetato de etilo (50 mL), a la vez que se mantenía la temperatura entre 5 y 10 °C (se observó una evolución lenta de gas). Después de completar la adición, la reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente (ta) durante 3.5 horas. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener 32.6 g de un aceite turbio de color marrón, que corresponde a la *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida deseada y se pudo utilizar como tal en los siguientes pasos. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 3.02 - 3.19 (m, 1 H) 3.49 - 3.66 (m, 1 H) 5.86 - 6.43 (m, 1 H) 6.84 - 7.25 (m, 1 H) 8.16 - 8.31 (m, 1 H)

#### Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo



20

25

30

35

40

45

#### Método 1: a partir de *N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo

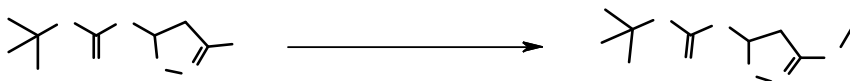
Una suspensión de *N*-vinilcarbamato de *tert*-butilo (25.0 g) y carbonato de potasio (49.2 g) en tetrahidrofurano (262 mL) se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió a esta mezcla una solución de la oxima de la dibromometanona (39.0 g) en tetrahidrofurano (89.0 mL) a 0-5 °C y se agitó durante una hora. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener 46.1 g de un compuesto crudo.

Se agitaron 30 g de este crudo con 50 mL de éter dietílico durante 2 horas. La suspensión resultante de color beige se filtró, se lavó con 2x 20 mL de éter dietílico y 2x 50 mL de pentano, a continuación se secó al vacío para obtener 26.54 g de un sólido blanco que correspondió al *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo deseado. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 1.47 (s, 9 H) 2.95 (dd, *J*=18, 4.8 Hz, 1 H) 3.49 (dd, *J*=18, 9.7 Hz, 1 H) 5.42 (s a, 1 H) 6.15 (s a, 1 H)

#### Método 2: a partir de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida

En un matraz de fondo redondo, se disolvió *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida (200 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) y a continuación se añadió 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 190 mg) a ta. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se mantuvo entre 5 °C y 10 °C, a continuación se añadió gota a gota una solución de carbonato de *tert*-butoxicarbonilo y *tert*-butilo (250 mg) en THF (2 mL) durante un periodo de 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a ta. A continuación, se añadió una solución de NaOH (5.18 mL, 1 N) a ta y después se agitó la mezcla durante una hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y a continuación se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener una mezcla cruda, la cual se purificó a continuación utilizando un aparato Rf Combiflash, empleando gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (desde 100/0 hasta 70/30). De este modo, se obtuvieron 185 mg de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 1.40 (s, 9 H) 2.94 (dd, *J*=17.8, 4.6 Hz, 1 H) 3.53 (dd, *J*=17.8, 9.7 Hz, 1 H) 5.91 (td, *J*=9.6, 4.4 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H)

#### Preparación de *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo

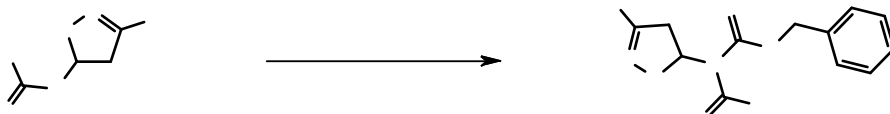


A una suspensión de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo (21.3 g) en metanol (256 mL), se añadió metanolato de sodio (al 30% en metanol, 22 mL) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 24 h. A continuación, la mezcla se extrajo con salmuera y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en ~70 mL de éter dietílico y se agitó durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con ~25 mL de éter dietílico y a continuación con 3x 40 mL de pentano. El sólido se secó al vacío para obtener 12.18 g de *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.46 (s, 9 H) 2.68 (dd,  $J=17.2$ , 4.0 Hz, 1 H) 3.29 (dd a,  $J=17.2$ , 8.8 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 5.34 - 5.53 (m, 1 H) 5.97 - 6.17 (m, 1 H).

Utilizando un procedimiento similar, empleando *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo y etóxido de sodio, se pudo preparar el compuesto *N*-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.35 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 2.67 (dd,  $J=17.1$ , 4.2 Hz, 1 H) 3.29 (dd,  $J=17.1$ , 8.9 Hz, 1 H) 4.21 (c,  $J=7.1$  Hz, 2 H) 5.29 - 5.54 (m, 1 H) 5.92 - 6.16 (m, 1 H)

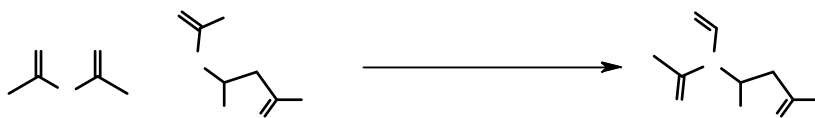
Utilizando un procedimiento similar, empleando *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)acetamida y metóxido de sodio, se pudo preparar el compuesto *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)acetamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.02 (s, 3 H) 2.74 (dd,  $J=17.2$ , 3.7 Hz, 1 H) 3.34 (dd,  $J=17.2$ , 8.8 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 6.26 (td,  $J=8.6$ , 4.0 Hz, 1 H) 6.34 - 6.58 (m, 1 H)

#### Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilcarbamato de bencilo:



A una mezcla fría de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida (0.567 g) en THF (16 mL), mantenida entre 5 °C y 10 °C, se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 0.074 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min adicionales a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a esta mezcla cloroformiato de bencilo (0.5 g) y la reacción se agitó durante 2 días a ta. A continuación, se añadió una cantidad adicional de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 0.075 g) y cloroformiato de bencilo (B, 0.5 g) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 min más. A continuación, se añadió a esta mezcla una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL). Posteriormente, se añadió EtOAc (30 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener una mezcla cruda, la cual se purificó a continuación utilizando un aparato Rf Combiflash, empleando gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (desde 100/0 hasta 50/50). De este modo, se obtuvieron 507 mg de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilcarbamato de bencilo.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 3.26 - 3.52 (m, 2 H) 5.25 - 5.41 (m, 2 H) 6.70 - 6.81 (m, 1 H) 7.32 - 7.49 (m, 5 H) 9.21 (s, 1 H)

#### Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilacetamida:



A una mezcla de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)formamida (1 g) en THF (25 mL), se añadió DMAP a temperatura ambiente, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se mantuvo entre 5 °C y 10 °C. Se añadió anhídrido acético (0.55 mL) gota a gota a esta mezcla durante un periodo de 5 min y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se añadieron EtOAc y agua, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un sólido (950 mg), el cual contenía *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilacetamida, que se pudo utilizar como tal en el siguiente paso.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.47 (s, 3 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 6.66 - 6.88 (m, 1 H) 9.09 (s, 1 H)

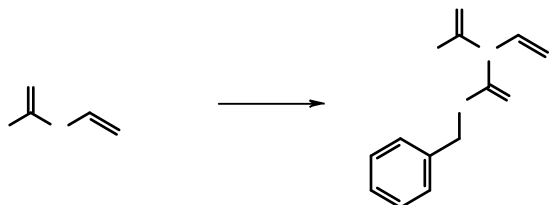
También se pudo aislar *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)acetamida de la misma reacción, pero llevando a cabo un

tratamiento básico (solución de hidróxido de sodio). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.03 (s, 3 H) 2.93 - 3.10 (m, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 1 H) 6.34 (td, *J*=9.2, 4.0 Hz, 1 H) 6.40 - 6.60 (m, 1 H)

#### Preparación de *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de bencilo

5

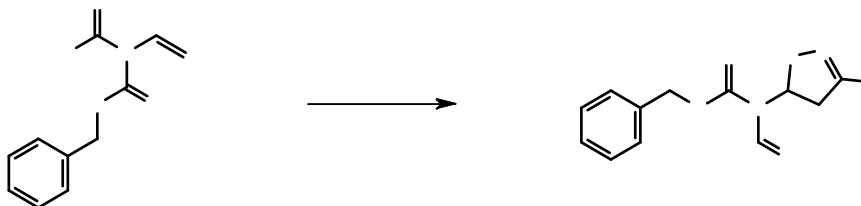
##### Paso 1: Preparación de *N*-formil-*N*-vinilcarbamato de bencilo



10 A una suspensión fría de hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 1.98 g) en THF (110 mL) se añadió gota a gota *N*-vinilformamida (1.7 g) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. A continuación, se añadió cloroformiato de bencilo (4 g) a esta mezcla de reacción en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) a esta mezcla. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener una  
15 mezcla cruda, la cual se purificó a continuación utilizando un aparato Rf Combiflash, empleando gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (desde 100/0 hasta 50/50). De este modo, se obtuvieron 2 g de *N*-formil-*N*-vinilcarbamato de bencilo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 5.13 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 5.71 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=16.1, 9.5 Hz, 1 H) 7.31 - 7.45 (m, 5 H) 9.33 (s, 1 H).

##### Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilcarbamato de bencilo:

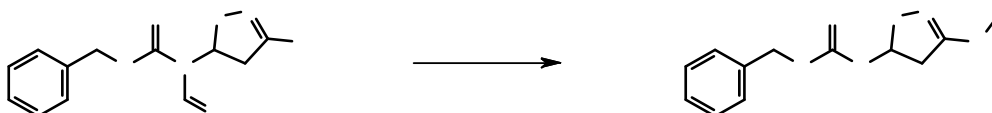
20



25 A una solución de *N*-formil-*N*-vinilcarbamato de bencilo (1.2 g) disuelto en acetato de etilo (29 ml), se añadió una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado (29 mL) e hidrogenocarbonato de sodio (2.53 g). A esta mezcla de reacción, se añadió la oxima de la dibromometanona (2.42 g) y la reacción se agitó durante 18 h. A continuación, se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) a esta mezcla. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener una mezcla cruda, la cual se purificó a continuación utilizando un aparato Rf Combiflash, empleando gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (desde 100/0 hasta 50/50). De este modo, se obtuvieron 1.39 g de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilcarbamato de bencilo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 3.25 - 3.49 (m, 2 H) 5.23 - 5.40 (m, 2 H) 6.76 (dd, *J*=11.0, 5.5 Hz, 1 H) 7.32 - 7.48 (m, 5 H) 9.21 (s, 1 H)

30

##### Paso 3: Preparación de *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de bencilo:



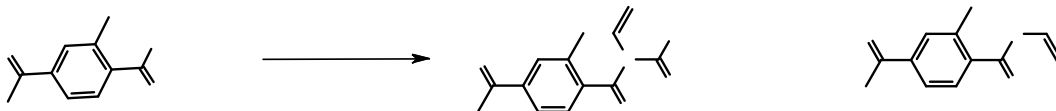
35

A una solución de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formilcarbamato de bencilo 1.67 g en metanol (51 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.68 g) a ta y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h.

40 Se añadió EtOAc (30 mL) a la mezcla obtenida y a continuación la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener una mezcla cruda, la cual se purificó a continuación utilizando un aparato Rf Combiflash, empleando gel de sílice y se eluyó con ciclohexano/EtOAc (desde 100/0 hasta 50/50). De este modo, se obtuvieron 0.377 g de *N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de bencilo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.73 (d, *J*=14 Hz, 1 H) 3.24 - 3.42 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H)

5.04 - 5.27 (m, 2 H) 5.64 (s a, 1 H) 6.09 (s a, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 5 H).

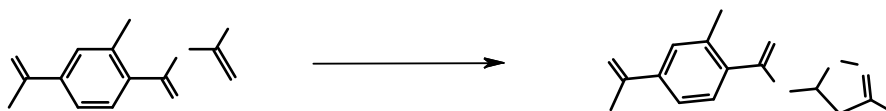
Preparación de 4-acetil-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida y 4-acetil-2-metil-*N*-vinilbenzamida



Se disolvieron *N*-vinilformamida (6.69 g), trietilamina (17.7 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (1.04 g) en diclorometano (99.0 mL) y esta solución se enfrió hasta 0-5 °C. A esta solución, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-acetil-2-metilbenzoílo (16.5 g) en diclorometano (66.0 mL). La mezcla de color marrón oscuro obtenida se agitó a ta durante 3 horas. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre diclorometano y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se absorbió en isolute y se purificó mediante cromatografía con 0-100% de EtOAc/ciclohexano (utilizando el aparato Rf Combiflash) para obtener 2 compuestos. De este modo, se obtuvieron 10.16 g de 4-acetil-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida y 5.72 g de 4-acetil-2-metil-*N*-vinilbenzamida. 4-acetil-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.43 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 5.23 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) 5.72 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H) 6.73 (ddd, *J*=16.3, 9.5, 0.9 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.78 - 7.92 (m, 2 H) 8.94 (s, 1 H).

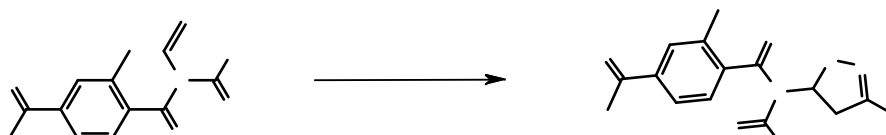
4-acetil-2-metil-*N*-vinilbenzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.52 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 4.54 - 4.62 (m, 1 H) 4.76 (dd, *J*=15.8, 0.7 Hz, 1 H) 7.16 (ddd, *J*=15.8, 11.00, 8.8 Hz, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H) 7.73 - 7.87 (m, 2 H)

Preparación de 4-acetil-*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida

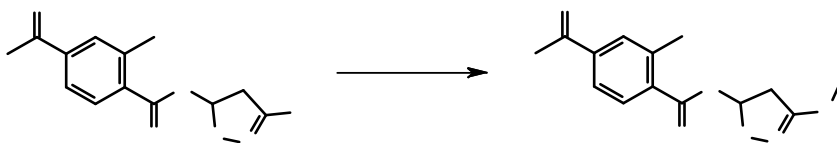


Se disolvió 4-acetil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (4.50 g) en acetato de etilo (40.5 mL) y a esta solución se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40.5 mL) e hidrogenocarbonato de sodio (9.39 g) a ta. A esta suspensión, se añadió lentamente la oxima de la dibromometanona (5.84 g) (se observó una ligera evolución de gas) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de la oxima de la dibromometanona (1.80 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> sat. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se suspendió en 40 mL de éter diisopropílico y se agitó a ta durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con 2x 15 mL de DIPE y 2x 20mL de pentano. El sólido se secó al vacío para obtener 6.67 g de 4-acetil-*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.50 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.15 (dd, *J*=18.2, 4.2 Hz, 1 H) 3.66 (dd, *J*=18.0, 9.5 Hz, 1 H) 6.53 (td, *J*=9.2, 4.0 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H).

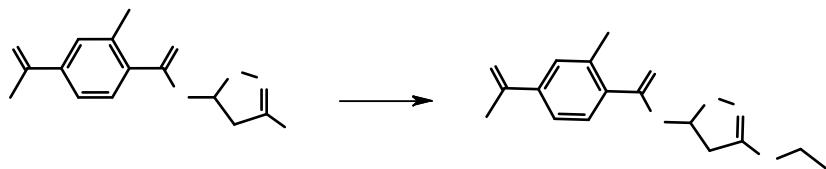
Preparación de 4-acetil-*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-2-metilbenzamida



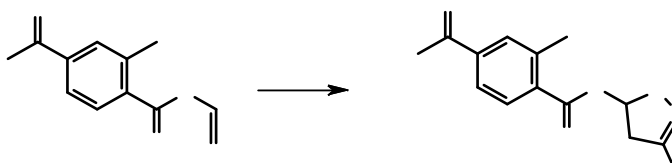
Se disolvió 4-acetil-*N*-formil-2-metil-*N*-vinilbenzamida (8.41 g) en acetato de etilo (84.1 mL) y se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (84.1 mL) e hidrogenocarbonato de sodio (15.4 g) a ta. A esta suspensión, se añadió lentamente la oxima de la dibromometanona (9.59 g) (se observó una ligera evolución de gas) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió una cantidad adicional de la oxima de la dibromometanona (2.95 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> sat. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se absorbió en isolute y se purificó mediante cromatografía con 0-100% de EtOAc/ciclohexano (utilizando el aparato Rf Combiflash) para obtener 9.87 g de 4-acetil-*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-*N*-formil-2-metilbenzamida. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.43 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.43 - 3.63 (m, 2 H) 6.88 (dd, *J*=10.3, 5.9 Hz, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 1 H) 7.84 - 7.95 (m, 2 H) 8.65 (s, 1 H).

Preparación de 4-acetil-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida

- 5 A una solución de 4-acetil-N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (1.65 g) suspendida en metanol (16.5 mL) se añadió una solución de metilato de sodio (al 30% en metanol, 1.74 mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 21 horas y a continuación la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo crudo. El residuo crudo se suspendió en 40 mL de éter diisopropílico y se agitó durante 1 hora a ta.
- 10 La suspensión se filtró y el sólido se lavó con 2x 10 mL de éter diisopropílico y 2x 20mL de pentano. El sólido se secó al vacío para obtener 1.18 g de 4-acetil-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-benzamida. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.51 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.86 (dd, J=17.2, 3.7 Hz, 1 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.45 (td, J=8.6, 3.7 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 2 H).

15 Preparación de 4-acetil-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida

- 20 Una mezcla de 4-acetil-N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (3.50 g) suspendida en etanol (10 mL) se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo/H<sub>2</sub>O. Se añadió una solución de etilato de sodio (al 21% en metanol, 7.3 mL) gota a gota durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó a ta durante 1.5 horas. Después de añadir H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, se formó cierta cantidad de sólido. Este se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O; se disolvió en DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para obtener 1.15 g de 4-acetil-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida.
- 25 Las aguas madres de la mezcla de reacción se extrajeron tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice (ciclohexano – AcOEt 7:3) para obtener 300 mg de 4-acetil-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz, δ en ppm): 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.86 (dd, J=16.9, 4.4 Hz, 1 H) 3.35 - 3.41 (m, 1 H) 4.12 (c, J=7.0 Hz, 2 H) 6.17-6.23 (m, 1 H) 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.81 - 7.84 (m, 2 H) 9.5 (d a, J=8.8 Hz, 1 H).
- 30

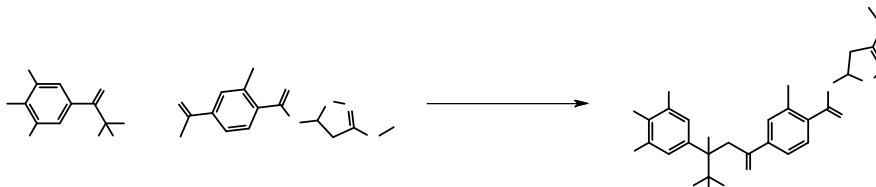
Preparación de 4-acetil-N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida

- 35 Se disolvió 4-acetil-2-metil-N-vinilbenzamida (12.47 g) en acetato de etilo (49 mL) y a esta solución se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (63 mL) e hidrogenocarbonato de sodio sólido (14.48 g) a ta. Se añadió lentamente la oxima de la diclorometanona (55 mL, 0.94 M en DME) a esta suspensión a 0 °C y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta. Se añadió una cantidad adicional de la oxima de la diclorometanona (50 mL, 0.94 M en DME) durante 3h30 y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a ta. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se suspendió en 20 mL de una mezcla de AcOEt y Et<sub>2</sub>O (1:1) y se agitó a ta durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para obtener 5.2 g de 4-acetil-N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 400 MHz, δ en ppm): 2.40 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.10 (dd, J=18.0, 4.0 Hz, 1 H) 3.66 (dd, J=17.8, 9.7 Hz, 1 H) 6.53 (s a, 1 H) 7.5 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.82 (m,
- 40
- 45

2 H) 7.79 (d a,  $J=7.3$  Hz, 1 H).

Preparación de 4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida

5



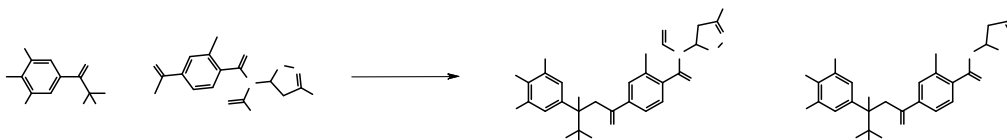
Una solución de 4-acetil-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (0.5 g) se suspendió en tolueno (5.0 mL) y a continuación se añadió 1-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (0.71 g) con trietilamina (0.25 mL). La suspensión se agitó y se calentó a 40 °C durante 6 horas. A continuación, se añadió una cantidad adicional de trietilamina (0.25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se mantuviera a ta durante 17 horas y a continuación la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 8.5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se mantuviera a ta durante aprox. 65 horas y a continuación se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se absorbió en isolute y se purificó mediante cromatografía con 0-100% de EtOAc/ciclohexano (utilizando el aparato Rf Combiflash) para obtener 343 mg de 4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm):

2.53 (s, 3 H) 2.86 (dd,  $J=17.2$ , 3.7 Hz, 1 H) 3.48 (dd,  $J=17.2$ , 8.8 Hz, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.44 (td,  $J=8.7$ , 3.7 Hz, 1 H) 6.57 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 7.57 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.72 - 7.82 (m, 2 H)

En un tipo similar de reacción, se preparó 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida: A una suspensión de 4-acetil-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (11 g) en 1,4-dioxano anhidro (55 mL), se añadió gota a gota 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (14 g) a 23 °C, seguida de trietilamina (12.4 mL). La suspensión se agitó y se calentó a 60 °C durante 4 horas. A continuación, se añadió una cantidad adicional de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (0.8575 g) a la mezcla de reacción a 60 °C y se continuó agitando durante 2 horas más. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a 23 °C durante 1 hora, a continuación se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se suspendió en TBME/ciclohexano (1:2), se agitó durante 1 h y se filtró el sólido formado. De este modo, se pudieron obtener 16 g de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 1.29 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J=16.8$ , 9.2 Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 4.12 (c,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J=18.0$  Hz, 1H), 6.21 (td,  $J=8.9$ , 4.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.80 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.51 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H).

Preparación de N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-formil-2-metilbenzamida y N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-2-metilbenzamida

40



Utilizando un procedimiento similar al que se acaba de describir, se pudieron preparar los siguientes compuestos:

45

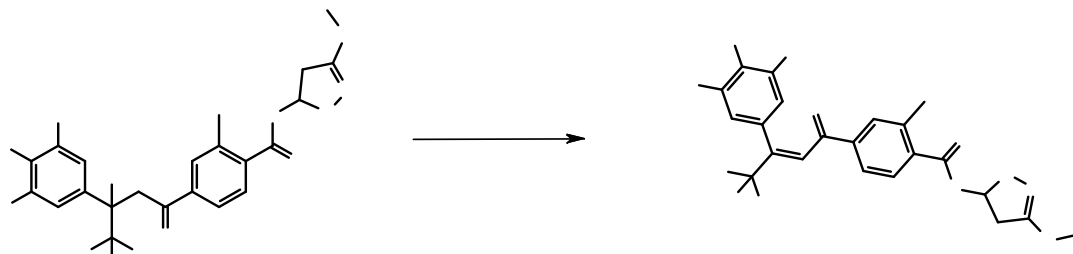
N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-N-formil-2-metilbenzamida:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.46 (s, 3 H) 3.44 - 3.63 (m, 2 H) 3.67 - 3.77 (m, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 1 H) 5.48 - 5.58 (m, 1 H) 6.80 - 6.92 (m, 1 H) 7.49 (d,  $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.80 - 7.93 (m, 2 H) 8.64 (s, 1 H)

50

N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-2-metilbenzamida:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.53 (s, 3 H) 3.13 (dd,  $J=18.0$ , 4.0 Hz, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 1

H) 5.65 (s, 1 H) 6.53 (dd,  $J=9.2$ , 4.0 Hz, 1 H) 6.56 - 6.66 (m, 1 H) 7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H) 7.56 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.73 - 7.83 (m, 2 H)

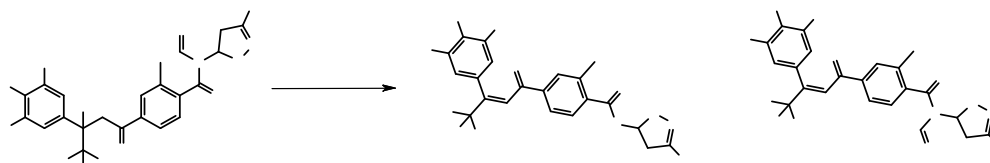
Preparación de 4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida



A una solución de 4-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (0.340 g) en piridina (1.27 mL) se añadió 4-(dimetilamino)piridina (7 mg) y anhídrido acético (0.11 mL) y la reacción se agitó a ta durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se extrajo dos veces entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se suspendió en 4 mL de éter diisopropílico. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con 2x 1 mL de éter diisopropílico y 2x 2 mL de pentano. El sólido se secó al vacío para obtener 269 mg de 4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.50 (s, 3 H) 2.85 (dd,  $J=17.2$ , 3.3 Hz, 1 H) 3.39 - 3.56 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.34 - 6.48 (m, 1 H) 6.48 - 6.60 (m, 1 H) 7.24 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.40 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H) 7.48 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 2 H).

En un tipo similar de reacción, se preparó 4-[(*E*)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida: A una solución de 4-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoil]-*N*-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (7.5 g) en 1,4-dioxano (38 mL) se añadió *N,N*-dietiletanamina (4.6 mL), 4-(dimetilamino)piridina (0.17 g) y anhídrido acético (2.3 mL). La reacción se agitó a 25 °C durante 3.5 horas. La masa de la reacción se vertió sobre agua fría (150 mL, 10 °C) y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó para obtener un sólido crudo (6.86 g). Este material crudo se suspendió en etanol/agua (5:1) y se calentó a 78 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió hasta 23 °C, se filtró y se secó para obtener 6.0 g de 4-[(*E*)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 1.28 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J=16.8$ , 9.3 Hz, 1H), 4.12 (c,  $J=7.0$  Hz, 2H), 6.20 (td,  $J=8.9$ , 4.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.48 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.55 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H).

Preparación de *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-2-metilbenzamida y *N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-formil-2-metilbenzamida

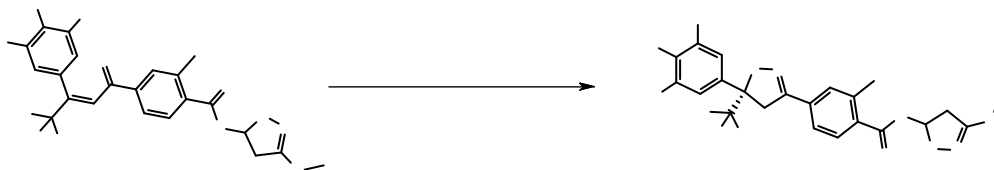


Utilizando un procedimiento similar al que se acaba de describir, se pudieron preparar los siguientes compuestos:

*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-*N*-formil-2-metilbenzamida:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.42 (s, 3 H) 3.42 - 3.66 (m, 2 H) 6.85 (dd,  $J=10.6$ , 5.5 Hz, 1 H) 7.25 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H) 7.23 - 7.27 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.73 - 7.81 (m, 2 H) 8.60 (s, 1 H)

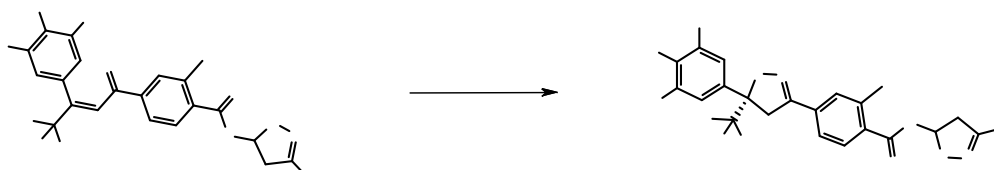
*N*-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(*E*)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enil]-2-metilbenzamida:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm): 2.50 (s, 3 H) 3.06 - 3.20 (m, 1 H) 3.60 - 3.76 (m, 1 H) 6.52 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.47 (d,  $J=7.7$  Hz, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H)

Preparación de 4-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4*H*-isoxazol-3-il]-*N*-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida



5 A una suspensión de 4-[(E)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-yl]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida (0.10 g) en 1,2-dicloroetano (0.96 mL) se añadió bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilmetilquininio (0.011 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C, a continuación se añadió hidroxilamina (ac. al 50%, 0.026 mL) seguida de una solución de hidróxido de sodio (2 N, 0.015 mL). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 24 h, a continuación se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo dos veces entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo crudo. Este producto crudo se absorbió en isolute y se purificó mediante cromatografía con 0-100% de EtOAc/ciclohexano (utilizando el aparato Rf Combiflash) para obtener 73 mg de 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida. 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.50 (s, 3 H) 2.86 (dd, J=17.2, 3.7 Hz, 1 H) 3.47 (dd, J=17.2, 8.8 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.03 - 4.13 (m, 1 H) 6.44 (td, J=8.6, 3.7 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.52 (d, J=6.2 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H)

Preparación de N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida



20

Utilizando un procedimiento similar al que se acaba de describir, se pudo preparar el siguiente compuesto:

25 N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida: 1H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm): 2.47 (s, 3 H) 3.13 (ddd, J=18.1, 4.1, 2.7 Hz, 1 H) 3.58 - 3.77 (m, 2 H) 4.09 (d, J=17.2 Hz, 1 H) 6.50 (td, J=9.1, 3.8 Hz, 1 H) 6.62 - 6.78 (m, 1 H) 7.33 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 7.59 (d, J=6.2 Hz, 2 H)

Tabla A: Compuestos de acuerdo con la invención

30

| Comp. N.º | Nombre químico                                                                                                                            | Método de LC-MS | t <sub>R</sub> (min) | [M-H] <sup>-</sup>  | [M+H] <sup>+</sup> |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| A001      | N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida          | B               | 1.18                 | 580/582/584         |                    |
| A002      | N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metilbenzamida | B               | 1.24                 | 580/582/584 (M-CHO) |                    |
| A003      | N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida          | B               | 1.18                 | 536/538/540         |                    |

|      |                                                                                                                                                                                 |   |      |                     |  |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|---------------------|--|
| A004 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida | B | 1.26 | 570/572 (M-CHO)     |  |
| A005 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                   | B | 1.22 | 570/572             |  |
| A006 | 5-[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]formilamino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo                   | B | 1.23 | 574/576 (M-CHO)     |  |
| A007 | 5-[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxilato de etilo                         | B | 1.18 | 574/576             |  |
| A008 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida            | B | 1.19 | 544/546             |  |
| A009 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                              | B | 1.13 | 516/518             |  |
| A010 | <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -formil-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                   | B | 1.27 | 552/554/556 (M-CHO) |  |
| A011 | <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida             | B | 1.23 | 536/538/540 (M-CHO) |  |
| A012 | <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida       | B | 1.23 | 552/554 (M-CHO)     |  |
| A013 | <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                     | B | 1.22 | 552/554/556         |  |
| A014 | <i>N</i> -(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida            | B | 1.22 | 572/574             |  |
| A015 | <i>N</i> -(3-acetil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                              | B | 1.17 | 544/546             |  |
| A016 | <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                         | B | 1.18 | 552/554             |  |
| A017 | 2-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -formil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                  | B | 1.28 | 600/602/604         |  |
| A018 | 2-cloro- <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                    | B | 1.22 | 572/574/576         |  |

|      |                                                                                                                                                                            |   |      |             |  |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|--|
| A019 | 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida | B | 1.24 | 624/626/628 |  |
| A020 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-metilsulfanilfenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida          | B | 1.19 | 576/578/580 |  |
| A021 | 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                   | B | 1.19 | 596/598/600 |  |
| A022 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida        | B | 1.23 | 558/560/562 |  |
| A023 | <i>N</i> -formil-2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida              | B | 1.23 | 560/562/564 |  |
| A024 | 2-cloro- <i>N</i> -formil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida             | B | 1.24 | 580/582/584 |  |
| A025 | 2-cloro- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                               | B | 1.18 | 552/554/556 |  |
| A026 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                          | B | 1.16 | 530/532/534 |  |
| A027 | 2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                               | B | 1.17 | 532/534/536 |  |
| A028 | 4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                   | B | 1.13 | 532/534     |  |
| A029 | 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                   | B | 1.14 | 576/578     |  |
| A030 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                        | B | 1.14 | 532/534/536 |  |
| A031 | <i>N</i> -(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida  | B | 1.22 | 570/572/574 |  |
| A032 | <i>N</i> -(3-ciclopropil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                    | B | 1.16 | 542/544/546 |  |
| A033 | 2-cloro-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil- <i>N</i> -(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida       | B | 1.2  | 564/566/568 |  |

|      |                                                                                                                                                 |   |      |             |   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|---|
| A034 | 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida       | B | 1.21 | 608/610/612 |   |
| A035 | 2-bromo-N-formil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida             | B | 1.25 | 624/626/628 |   |
| A036 | 2-bromo-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                | B | 1.14 | 580/582/584 |   |
| A037 | 2-bromo-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                      | B | 1.18 | 596/598/600 |   |
| A038 | 2-cloro-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                | B | 1.14 | 536/538/540 |   |
| A039 | 4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida | * | *    | *           | * |
| A040 | 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida | * | *    | *           | * |
| A041 | N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                     | B | 1.16 | 548/550/552 |   |
| A042 | 4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida         | B | 1.14 | 548/550     |   |
| A043 | 2-cloro-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                     | B | 1.19 | 568/570/572 |   |
| A044 | 4-[(5S)-5-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida         | B | 1.15 | 592/594     |   |
| A045 | 2-cloro-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida               | B | 1.14 | 552/554/556 |   |
| A046 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                | B | 1.17 | 546/548     |   |
| A047 | 4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida          | B | 1.17 | 562         |   |
| A048 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-metilsulfanilfenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida | B | 1.21 | 564/566     |   |

|      |                                                                                                                                                                           |   |      |                        |                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|------------------------|-----------------|
| A049 | 2-metil- <i>N</i> -(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida             | B | 1.2  | 576/578                |                 |
| A050 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -(3-metilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida | B | 1.17 | 564/566                |                 |
| A051 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida  | B | 1.2  | 578/580                |                 |
| A052 | <i>N</i> -(3-etilsulfanil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida               | B | 1.24 | 578/580/582            |                 |
| A053 | <i>N</i> -(3-etilsulfonil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida               | B | 1.2  | 610/612/614            |                 |
| A054 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                       | B | 1.13 | 514/516                |                 |
| A055 | <i>N</i> -(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                         | B | 1.17 | 562/564/566            |                 |
| A056 | <i>N</i> -(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida       | B | 1.23 | 562/564/566<br>(M-CHO) |                 |
| A057 | <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                 | B | 1.06 | 514                    |                 |
| A058 | <i>N</i> -(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(trifluorometil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                  | B | 1.11 | 562/564                |                 |
| A059 | <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                      | B | 1.21 | 562/564/566            | `               |
| A060 | 2-cloro- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                     | A | 1.24 |                        | 584/586/588/590 |
| A061 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                        | C | 1.99 |                        | 530/532/534     |
| A062 | 2-cloro-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                       | A | 1.14 | 534/536/538            |                 |
| A063 | 2-cloro-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                        | A | 1.18 | 548/550/552            |                 |

|      |                                                                                                                                                                                              |   |      |             |         |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|---------|
| A064 | 2-cloro-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                             | B | 1.16 | 566/568/570 |         |
| A065 | 2-cloro-4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                      | B | 1.14 | 568/570/572 |         |
| A066 | 2-cloro-4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                       | B | 1.17 | 582/584/586 |         |
| A067 | N-(3-cloro-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoi]l]carbamato de <i>tert</i> -butilo                          | * | *    | *           | *       |
| A068 | N-[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoi]l]-N-[3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo | A | 1.36 |             | 718/720 |
| A069 | acetato de [5-[[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoi]lamino]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]metilo                                             | A | 1.15 |             | 576/578 |
| A070 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-propoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                           | A | 1.22 |             | 562/564 |
| A071 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                               | A | 1.18 |             | 584/586 |
| A072 | N-(3-aliloxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                                           | A | 1.2  |             | 560/562 |
| A073 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-isobutoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                         | A | 1.25 |             | 576/578 |
| A074 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-prop-2-inoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                      | A | 1.18 |             | 558/560 |
| A075 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[3-(2,2,3,4,4,4-hexafluorobutoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                    | A | 1.25 |             | 684/686 |
| A076 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[3-(2-metoxietoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                                   | A | 1.16 |             | 578/580 |
| A077 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-isopropoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                        | A | 1.25 |             | 562/564 |
| A078 | N-[3-(ciclopropoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                                    | C | 2.02 |             | 560/562 |

|      |                                                                                                                                                                                                               |   |      |             |                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|-----------------|
| A079 | <i>N</i> -[3-(ciclobutoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                            | C | 2.11 |             | 574/576         |
| A080 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2-metilaliloxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                        | C | 2.12 |             | 574/576         |
| A081 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(2-fluoroaliloxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                       | C | 2.06 |             | 578/580         |
| A082 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(oxetan-3-iloxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                        | C | 1.91 |             | 576/578         |
| A083 | <i>N</i> -[3-(ciclopropilmetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                      | C | 2.08 |             | 574/576         |
| A084 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-[( <i>E</i> )-4,4,4-trifluorobut-2-enoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida               | C | 2.15 |             | 628630          |
| A085 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(3-metilbut-2-enoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                    | C | 2.17 |             | 588/590         |
| A086 | <i>N</i> -[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]- <i>N</i> -(4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo                 | A | 1.29 |             | 504/506 (M-Boc) |
| A087 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                          | A | 1.08 |             | 534/536/538     |
| A088 | <i>N</i> -[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]- <i>N</i> -[3-(metoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo | A | 1.3  |             | 648/650         |
| A089 | formato de [5-[[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-il]metilo                                            | A | 1.14 |             | 562/564         |
| A090 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(metoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                           | A | 1.14 |             | 548/550         |
| A091 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                           | A | 1.12 |             | 504/506         |
| A092 | <i>N</i> -[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo        | A | 1.34 | 648/650/652 |                 |
| A093 | <i>N</i> -(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-cloro-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                                             | A | 1.19 | 582/584/586 |                 |

|      |                                                                                                                                                                                                                                       |   |      |                          |             |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|--------------------------|-------------|
| A094 | <i>N</i> -[3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]benzamida (isómero más apolar)                | B | 1.31 | 537/839/541 (M-C3H4BrNO) |             |
| A095 | <i>N</i> -[3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-feniletil]benzamida (isómero menos apolar)              | B | 1.3  | 537/839/541 (M-C3H4BrNO) |             |
| A096 | <i>N</i> -[3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(4-metoxifenil)etil]-2-metilbenzamida (isómero más apolar)      | B | 1.31 | 567/569/571 (M-C3H4BrNO) |             |
| A097 | <i>N</i> -[3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(4-metoxifenil)etil]-2-metilbenzamida (isómero menos apolar)    | B | 1.3  | 567/569/571 (M-C3H4BrNO) |             |
| A098 | <i>N</i> -[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]- <i>N</i> -[3-(dietoximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo (isómero menos apolar) | A | 1.37 |                          | 706/708     |
| A099 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-formil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                                          | A | 1.18 |                          | 532/534     |
| A100 | <i>N</i> -[3-(2-cloroaliloxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                                                 | C | 2.13 |                          | 594/596/598 |
| A101 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                                    | C | 2.12 |                          | 634/636     |
| A102 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                                  | C | 2.21 |                          | 652/654     |
| A103 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                                          | C | 2.12 |                          | 602/604     |
| A104 | <i>N</i> -(3-butoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                                                           | C | 2.18 |                          | 576/578     |
| A105 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(dimetilamino)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                                                  | A | 1.11 |                          | 547/549/551 |
| A106 | <i>N</i> -(3-isopentiloxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                                                           | C | 2.33 |                          | 606/608/610 |
| A107 | <i>N</i> -[3-(2-etoxietoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                                                         | C | 2.09 |                          | 608/610/612 |
| A108 | <i>N</i> -[3-(4-clorofenoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                                                  | C | 2.23 |                          | 630/632/634 |

|      |                                                                                                                                                                               |   |      |                |             |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----------------|-------------|
| A109 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2-trimetilsililetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida           | C | 2.35 | 618/620 [M-H]- |             |
| A110 | <i>N</i> -(3-benciloxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                               | C | 2.23 |                | 626/628/630 |
| A111 | <i>N</i> -[3-(ciclobutilmetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                      | C | 2.27 |                | 604/606/608 |
| A112 | 2-metil- <i>N</i> -[3-(2-piridilmetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                      | C | 2.05 |                | 627/629/631 |
| A113 | 2-metil- <i>N</i> -(3-pent-4-inoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                           | C | 2.16 |                | 602/604/606 |
| A114 | <i>N</i> -[3-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida           | C | 1.96 |                | 621/623/625 |
| A115 | <i>N</i> -[3-[2-(etilamino)-2-oxoetoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida              | C | 2    |                | 621/623/625 |
| A116 | <i>N</i> -[3-[(2 <i>E</i> )-2-metoxiiminopropoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida    | C | 2.15 |                | 621/623/625 |
| A117 | ácido 5-[[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico                         | A | 1.08 |                | 548/550     |
| A118 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-[( <i>E</i> )-hidroxiiminometil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida | A | 1.12 |                | 547/549     |
| A119 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-[( <i>E</i> )-metoxiiminometil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida  | A | 1.19 |                | 561/563/565 |
| A120 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(metilamino)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                     | A | 1.07 |                | 533/535     |
| A121 | <i>N</i> -(3-acetoniloxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                             | C | 2.07 |                | 592/594/596 |
| A122 | <i>N</i> -[3-[(3-etiloxetan-3-il)metoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida             | C | 2.11 |                | 634/636/638 |
| A123 | 2-metil- <i>N</i> -[3-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida           | C | 2.1  |                | 620/622/624 |

|      |                                                                                                                                                                                                              |   |      |             |                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|-----------------|
| A124 | 2-metil- <i>N</i> -[3-(4-piridilmetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                            | C | 1.9  |             | 627/629/631     |
| A125 | <i>N</i> -(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                                         | A | 1.25 |             | 598/600/602/604 |
| A126 | 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                                        | A | 1.16 | 514/516     |                 |
| A127 | <i>N</i> -[3-(2,2-difluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzamida                                           | C | 2.12 |             | 600/602/604     |
| A128 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(2,2-difluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                             | C | 2.04 |             | 566/568         |
| A129 | 2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                       | C | 2.2  |             | 618/620/622     |
| A130 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                          | C | 2.12 |             | 584/586         |
| A131 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(4-metoxifenil)etil]-2-metilbenzamida | C | 2.36 |             | 682/684         |
| A132 | <i>N</i> -[4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo        | C | 2.39 |             | 548/550 (M-Boc) |
| A133 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)- <i>N</i> -formil-2-metilbenzamida                                         | C | 2.15 |             | 558/560/562     |
| A134 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil- <i>N</i> -(3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                        | C | 2.07 |             | 544/546         |
| A135 | metanosulfonato de [5-[[2-metil-4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]benzoil]amino]-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo]                                              | A | 1.23 |             | 612/614/616     |
| A136 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]-2-metil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                                                | B | 1.25 | 552/554/556 |                 |
| A137 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metilbenzamida                                                            | B | 1.19 | 512/514/516 |                 |
| A138 | 4-[(5 <i>S</i> )-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -isoxazol-3-il]- <i>N</i> -formil-2-metil- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida                              | B | 1.29 |             | 582/584         |

|      |                                                                                                                                                                           |   |      |                     |             |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|---------------------|-------------|
| A139 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-(3-etil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-N-formil-2-metilbenzamida                                           | B | 1.24 | 540/542/544         |             |
| A140 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                          | B | 1.22 | 526/528             |             |
| A141 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(3-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-il)benzamida                                                   | B | 1.15 | 498/500/502         |             |
| A142 | N-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-4-[(5S)-5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-formil-2-metilbenzamida                           | B | 1.24 | 596/598/600 (M-CHO) |             |
| A143 | N-[3-[(Z)-1-aminoetilidenamino]oxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                  | C | 1.82 |                     | 576/578/580 |
| A144 | bromuro de (3E)-5-[[4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzoil]formilamino]-N-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-3-carboximidoilo | * | *    | *                   | *           |
| A145 | N-(3-ciano-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                                                | * | *    | *                   | *           |
| A146 | N-[(5R)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                     | * | *    | *                   | *           |
| A147 | N-[(5S)-3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metilbenzamida                                     | * | *    | *                   | *           |
| A148 | N-[(5S)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                                          | * | *    | *                   | *           |
| A149 | N-[(5R)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzamida                                          | * | *    | *                   | *           |
| A150 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5S)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                    | * | *    | *                   | *           |
| A151 | 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5R)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                                    | * | *    | *                   | *           |
| A152 | N-[(5S)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-N-[2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzoil]carbamato de <i>tert</i> -butilo        | * | *    | *                   | *           |
| A153 | N-[(5R)-3-metoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-N-[2-metil-4-[(5S)-5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]benzoil]carbamato de <i>tert</i> -butilo        | * | *    | *                   | *           |

|      |                                                                                                                                               |   |   |   |   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| A154 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(5S)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida       | * | * | * | * |
| A155 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(5R)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida       | * | * | * | * |
| A156 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(5S)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida | * | * | * | * |
| A157 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(5R)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]benzamida | * | * | * | * |
| A158 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5S)-3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                  | * | * | * | * |
| A159 | 4-[(5S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(5R)-3-etoxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2-metilbenzamida                  | * | * | * | * |

\*remítase a la información de RMN/HPLC quiral en la sección experimental

Compuesto A144: mezcla de isómeros, <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.40 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 3.54 (dd, J=17.8, 11.3 Hz, 1 H) 3.61 (dd, J=17.8, 5.0 Hz, 1 H) 3.71 (d, J=17.2 Hz, 2 H) 3.81 (dd, J=18.2, 10.4 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=18.2, 5.6 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.2 Hz, 2 H) 7.01 (dd a, J=10.9, 5.3 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=10.9, 5.4 Hz, 1 H) 7.40 (d a, J=7.9 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=6.0 Hz, 4 H) 7.60 - 7.64 (m, 4 H) 8.65 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.78 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.12 (s a, 1 H)

#### Ejemplos biológicos:

Estos ejemplos ilustran las propiedades pesticidas/insecticidas de los compuestos de fórmula (I).

Los ensayos se llevaron a cabo como se indica a continuación:

#### ***Spodoptera littoralis*** (oruga de la hoja del algodón egipcio):

Se colocaron discos foliares de algodón en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Se evaluó la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* por parte de una muestra de prueba se produce cuando al menos un parámetro de entre la mortalidad, el efecto de inhibición de la alimentación y la inhibición del crecimiento es mayor que en la muestra no tratada. Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de control con una tasa de aplicación de 200 ppm:

A001; A002; A003; A004; A005; A006; A007; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A020; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038; A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A048; A049; A050; A051; A052; A053; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A067; A068; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A088; A089; A090; A091; A092; A093; A094; A095; A096; A097; A098; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A114; A115; A116; A117; A118; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A131; A132; A133; A134; A135; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A143; A144; A145; A146; A147; A148; A149; A150; A151; A152; A153; A154; A155; A156; A157; A158; A159.

#### ***Plutella xylostella*** (polilla del repollo):

Se trataron placas de microtitulación de 24 pocillos con una dieta artificial con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO pipeteando. Después de secarse, las placas se infestaron con

larvas L2 (de 10 a 15 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación. Los siguientes compuestos tuvieron un efecto de al menos un 80% en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) con una tasa de aplicación de 200 ppm:

5

A001; A002; A003; A004; A005; A006; A007; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A020; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038; A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A048; A049; A050; A051; A052; A053; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A067; A068; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A088; A089; A090; A091; A092; A093; A094; A095; A096; A097; A098; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A114; A115; A116; A117; A118; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A131; A132; A133; A134; A135; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A143; A144; A145; A146; A147; A148; A149; A150; A151; A152; A153; A154; A155; A156; A157; A158; A159.

10

15

***Diabrotica balteata*** (gusano de la raíz del maíz):

Se trataron brotes de maíz colocados sobre una capa de agar en placas de microtitulación de 24 pocillos pulverizándolos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, las placas se infestaron con larvas L2 (de 6 a 10 por pocillo). Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con muestras no tratadas 4 días después de la infestación. Los siguientes compuestos tuvieron un efecto de al menos un 80% en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) con una tasa de aplicación de 200 ppm:

20

25

A001; A002; A003; A004; A005; A006; A007; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A020; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038; A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A048; A049; A050; A051; A052; A053; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A067; A068; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A088; A089; A090; A091; A092; A093; A094; A095; A096; A097; A098; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A115; A116; A117; A118; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A131; A132; A133; A134; A135; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A143; A144; A145; A146; A147; A148; A149; A150; A151; A152; A153; A154; A155; A156; A157; A158; A159.

30

35

***Thrips tabaci*** (arañuelas de la cebolla):

Se colocaron discos foliares de girasol sobre agar en placas de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de soluciones madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de distintas edades. Se evaluó la mortalidad de las muestras 6 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

40

45

A001; A002; A003; A004; A005; A006; A007; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A020; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038; A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A048; A049; A050; A051; A052; A053; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A067; A068; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A088; A089; A090; A091; A092; A093; A094; A095; A096; A097; A098; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A114; A115; A116; A117; A118; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A131; A132; A133; A134; A135; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A143; A144; A145; A146; A147; A148; A149; A150; A151; A152; A153; A154; A155; A156; A157; A158; A159.

50

***Tetranychus urticae*** (arañuela de las dos manchas):

Se pulverizaron discos foliares de poroto en agar en placas de microtitulación de 24 pocillos con soluciones acuosas de prueba preparadas a partir de solución

55

es madre de 10 000 ppm en DMSO. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de arañuelas de diferentes edades. Se evaluaron las muestras para determinar la mortalidad en una población variada (etapas móviles) 8 días después de la infestación. Los siguientes compuestos dieron como resultado una mortalidad de al menos un 80% con una tasa de aplicación de 200 ppm:

60

A001; A002; A003; A004; A005; A007; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A020; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038;

A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A048; A049; A050; A051; A052; A053; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A067; A068; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A088; A089; A090; A091; A092; A093; A094; A095; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A114; A115; A116; A117; A118; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A131; A132; A133; A134; A135; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A143; A144; A145; A146; A147; A148; A149; A150; A151; A152; A153; A154; A155; A156; A157; A158; A159.

***Myzus persicae*** (áfido verde del duraznero):

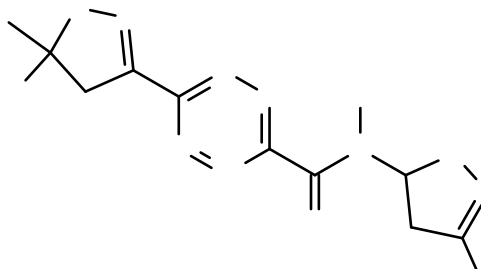
Se colocaron discos foliares de girasol en agar en una placa de microtitulación de 24 pocillos y se pulverizaron con las soluciones de prueba con una tasa de aplicación de 200 ppm. Después de secarse, los discos foliares se infestaron con una población de áfidos de diferentes edades. Tras un periodo de incubación de 6 días después del tratamiento, se inspeccionaron las muestras para comprobar su mortalidad.

Los siguientes compuestos proporcionaron al menos un 80% de mortalidad de *Myzus persicae*:

A001; A002; A003; A004; A005; A008; A009; A010; A011; A012; A013; A014; A015; A016; A017; A018; A021; A022; A023; A024; A025; A026; A027; A028; A029; A030; A031; A032; A033; A034; A035; A036; A037; A038; A039; A040; A041; A042; A043; A044; A045; A046; A047; A049; A050; A051; A052; A054; A055; A056; A057; A058; A059; A060; A061; A062; A063; A064; A065; A066; A069; A070; A071; A072; A073; A074; A075; A076; A077; A078; A079; A080; A081; A082; A083; A084; A085; A086; A087; A089; A090; A091; A099; A100; A101; A102; A103; A104; A105; A106; A107; A108; A109; A110; A111; A112; A113; A114; A115; A116; A119; A120; A121; A122; A123; A124; A125; A126; A127; A128; A129; A130; A132; A133; A134; A136; A137; A138; A139; A140; A141; A142; A144; A145; A147; A148; A149; A150; A154; A155; A156; A158.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I),

donde

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son, independientemente unos de otros, C-H, C- $R^5$  o N;

$R^1$  es hidrógeno, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, fenil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 5-6 miembros o heteroaril-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) de 5-6 miembros donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , -NH( $R^8$ ), -N( $R^8$ )( $R^9$ ), -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, COR<sup>10</sup>, COOR<sup>10</sup>;

$R^3$  es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , o piridina o piridina sustituida con de uno a tres  $R^{6b}$ ;

$R^5$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonil-, o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes forman conjuntamente un puente -CH=CH-CH=CH- o un puente -N=CH-CH=CH-; cada  $R^{6a}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo, oxo, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilamino, alquinoxilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, acetiloxi, formiloxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o tri(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sililo;

cada  $R^{6b}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino, hidroxilo, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^7$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>, o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> o haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , o  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno, se pueden unir mediante una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituida con de uno a tres  $R^{6b}$  o una cadena de alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o SO<sub>2</sub>;

5  $R^{10}$  es hidrógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ), (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(haloalquilo  $C_1-C_8$ ), alqueno  $C_2-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalqueno  $C_2-C_8$  o haloalqueno  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquino  $C_2-C_8$ , haloalquino  $C_2-C_8$ , fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ;

10 y una de sus sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y *N*-óxidos agroquímicamente aceptables.

15 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $A^1$  es  $C-R^5$ ;  $A^2$  es  $C-H$ ;  $A^3$  es  $C-H$  y  $A^4$  es  $C-H$ , donde  $R^5$  es halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o alqueno  $C_2-C_8$ .

20 3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde  $R^2$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$  o di(alquil  $C_1-C_4$ )amino, alquiltio  $C_1-C_4$ , (alquiloxi  $C_1-C_4$ )carbonilo.

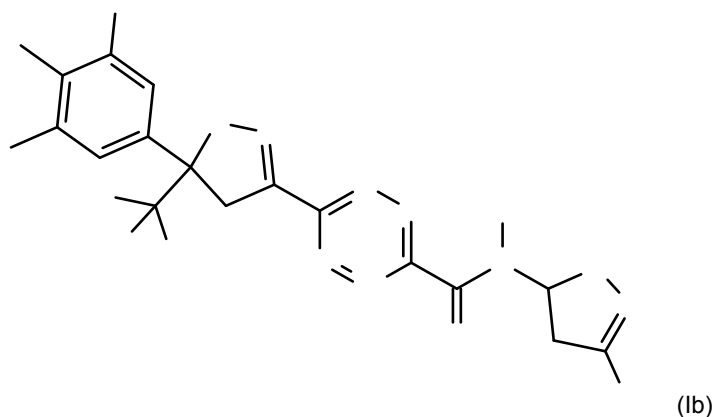
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde  $R^1$  es hidrógeno, formilo, alquilo  $C_1-C_8$ , (alquil  $C_1-C_8$ )carbonil- o (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonil-.

25 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde  $R^3$  es haloalquilo  $C_1-C_4$ .

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde  $R^4$  es fenilo o fenilo sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$

30  $R^{6b}$  es independientemente halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  o haloalcoxi  $C_1-C_4$ ; más preferentemente bromo, cloro, fluoro, ciano, nitro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi.

35 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 representado por el compuesto de fórmula (Ib)



Donde

40  $A^1$  es  $C-R^5$  y  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son  $C-H$ ;

$R^1$  es hidrógeno, formilo, fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ ;

45  $R^2$  es hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ ,  $-NH(R^8)$ ,  $-N(R^8)(R^9)$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $COR^{10}$ ,  $COOR^{10}$ ;

$R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ;

$R^5$  es independientemente halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ ;

cada  $R^{6a}$  es independientemente hidroxilo, oxo, hidroxiimino, alquiloxiimino  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , acetiloxi, formiloxi o tri(alquil  $C_1-C_4$ )sililo;

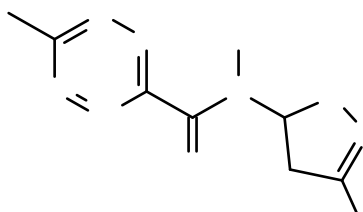
cada  $R^{6b}$  es halógeno, haloalquilo  $C_1-C_8$ , alquiltio  $C_1-C_4$ ;

$R^7$  es independientemente halógeno, alcoxi  $C_1-C_8$  o haloalcoxi  $C_1-C_8$ ;

$R^8$  y  $R^9$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ ;

$R^{10}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$  o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquilo  $C_1-C_8$  o haloalquilo  $C_1-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  o cicloalquilo  $C_3-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6b}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$  donde un átomo de carbono se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ), (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(alquilo  $C_1-C_8$ ) donde un átomo de carbono en el grupo cicloalquilo se reemplaza por O, S, S(O) o  $SO_2$ , o (cicloalquil  $C_3-C_8$ )-(haloalquilo  $C_1-C_8$ ), alquénilo  $C_2-C_8$  o alquénilo  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , haloalquénilo  $C_2-C_8$  o haloalquénilo  $C_2-C_8$  sustituido con de uno a tres  $R^{6a}$ , alquínilo  $C_2-C_8$ , haloalquínilo  $C_2-C_8$ , fenilo, fenilo sustituido con de uno a tres  $R^7$ , fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ), fenil-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto fenilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido con de uno a tres  $R^7$ , (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) o (heteroaril de 5-6 miembros)-(alquilo  $C_1-C_4$ ) donde el resto heteroarilo está sustituido con de uno a tres  $R^7$ .

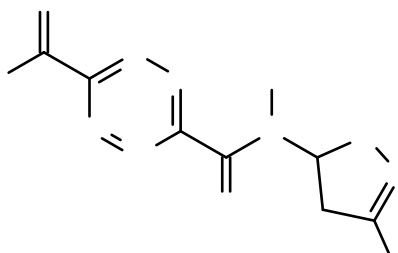
8. Un compuesto de fórmula (Int-I)



(Int-I)

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y  $X^B$  es un halógeno, tal como bromo, o  $X^B$  es ciano, formilo,  $CH=N-OH$  o acetilo; o una de sus sales o *N*-óxidos.

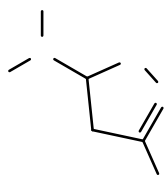
9. Un compuesto de fórmula (Int-II)



(Int-II)

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y  $X^C$  es  $CH_2$ -halógeno,  $CH=C(R^3)R^4$  o  $CH_2C(OH)(R^3)R^4$  donde  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I); o una de sus sales o *N*-óxidos.

10. Un compuesto de fórmula (Int-III)

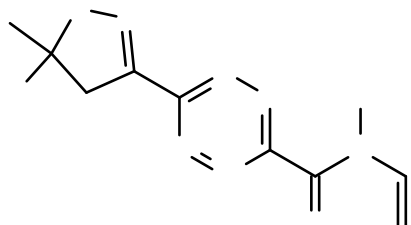


(Int-III)

donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-7; o una de sus sales o *N*-óxidos; con la condición de que, cuando  $R^1$  y  $R^2$  sean ambos hidrógeno, la amina libre quede excluida.

5

11. Un compuesto de fórmula (Int-IV)



(Int-IV)

10

donde  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-7; o una de sus sales o *N*-óxidos.

15

12. Una composición pesticida, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o, cuando proceda, uno de sus tautómeros, en cada caso en forma libre o en una forma salina que se pueda utilizar agroquímicamente, como principio activo.

20

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

25

14. Un método para la protección de material de propagación vegetal frente al ataque de plagas, que comprende tratar el material de propagación o el sitio, donde el material de propagación está plantado, con una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

15. El material de propagación vegetal al que se adhiere un compuesto de fórmula (I), o la composición pesticida descrita en la reivindicación 12.