

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 140**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 35/04 (2006.01)

A01N 35/08 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2020** **PCT/EP2020/055989**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2020** **WO20182649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2020** **E 20708497 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3935053**

54 Título: **Compuestos de azol-amida activos de manera plaguicida**

30 Prioridad:

08.03.2019 EP 19161558

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

08.11.2023

73 Titular/es:

SYNGENTA CROP PROTECTION AG (100.0%)
Rosentalstrasse 67
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

EDMUNDS, ANDREW;
KOLLETH KRIEGER, AMANDINE;
RENDLER, SEBASTIAN y
SCHAETZER, JÜRGEN, HARRY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 953 140 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

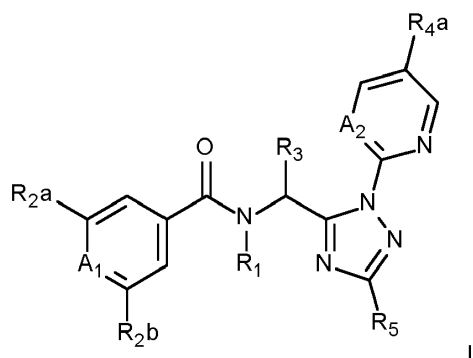
Compuestos de azol-amida activos de manera plaguicida

La presente invención se refiere a compuestos de azol amida con actividad plaguicida, en particular con actividad insecticida, a procedimientos para su preparación, a composiciones que comprenden esos compuestos, y a su uso para controlar plagas de animales, incluyendo artrópodos y en particular insectos o representantes del orden *Acarina*.

El documento WO2017192385 describe ciertos compuestos de heteroaril-1,2,4-triazol y heteroaril-tetrazol para uso para controlar ectoparásitos en animales (tales como mamíferos y animales no mamíferos).

Ahora se han encontrado nuevos compuestos de azol azina activos plaguicidamente.

Por consiguiente, la presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un compuesto de fórmula I



en la que

A₁ es N o C-R_{2c};

R_{2c} es H, halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, o haloalcoxi de C₁-C₃;

R_{2a} es cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, y halógeno, cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄ sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, y halógeno, cianoalquilo de C₁-C₅, cicloalcoxi de C₃-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, o haloalquilsulfonilo de C₁-C₄;

R_{2b} es H, halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalquiltio de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, SFs, o CN;

A₂ es CR_{4b} o N;

R_{4b} es hidrógeno, o halógeno;

R_{4a} es ciano, o haloalcoxi de C₁-C₃;

R₁ es H, alquilo de C₁-C₆, cianoalquilo de C₁-C₆, aminocarbonilalquilo de C₁-C₆, hidroxycarbonilalquilo de C₁-C₆, nitroalquilo de C₁-C₆, trimetilsilanoalquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, haloalqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, haloalquino de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₄-alquilo de C₁-C₂, cicloalquilo de C₃-C₄-alquilo de C₁-C₂ en el que el grupo cicloalquilo de C₃-C₄ está sustituido con 1 o 2 haloátomos, oxetan-3-il-CH₂-, bencilo o bencilo sustituido con halo o haloalquilo de C₁-C₆;

R₃ es alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃;

R₅ es halógeno, amino, (alquilo de C₁-C₃)amino, hidroxi, ciano, halocicloalquilo de C₃-C₄, haloalqueno de C₂-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, (alquilo de C₁-C₃)sulfonilamino, (alquilo de C₁-C₃)sulfonil(alquilo de C₁-C₃)amino, (alquilo de C₁-C₃)NHC(O), (alquilo de C₁-C₃)NC(O), (cicloalquilo de C₃-C₆)NHC(O), (cicloalquilo de C₃-C₆)(alquilo de C₁-C₃)NC(O), (alquilo de C₁-C₃)C(O)(alquilo de C₁-C₃)N, (alquilo de C₁-C₃)C(O)NH, difenilmetanimimina o haloalcoxi de C₁-C₃; o sales agroquímicamente aceptables, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un centro básico pueden formar, por ejemplo, sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, un ácido fosforoso, o ácido halohídrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de C₁-C₄ succínico, que no están sustituidos o que están sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos bicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, o ácido ftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, o ácidocítrico, o tal como ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alcano de C₁-C₄- o arilsulfónicos que no están sustituidos o que están sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metano- o p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I que tienen al menos un grupo ácido pueden formar, por ejemplo, sales con bases, por ejemplo sales minerales tales como sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo sales de sodio, potasio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri-alquilamina inferior, por ejemplo etil-, dietil-, trietil- o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o trihidroxialquilamina inferior, por ejemplo mono-, di- o trietanolamina.

En cada caso, los compuestos de fórmula I según la invención están en forma libre, en forma oxidada como un N-óxido, o en forma de sal, por ejemplo una forma de sal agronómicamente utilizable.

Los N-óxidos son formas oxidadas de aminas terciarias o formas oxidadas de compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno. Se describen, por ejemplo, en el libro "Heterocyclic N-oxides" de A. Albini y S. Pietra, CRC Press, Boca Raton 1991.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención también incluyen hidratos que pueden formarse durante la formación de sales.

La expresión "alquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado unido a través de cualquiera de los átomos de carbono, que tiene 1 a n átomos de carbono, por ejemplo uno cualquiera de los radicales metilo, etilo, n-propilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2, 2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, o 1-etil-2-metilpropilo.

La expresión "haloalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal o ramificado unido a través de cualquiera de los átomos de carbono, que tiene 1 a n átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente), en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos radicales pueden ser reemplazados por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, o nonafluorobutilo. en consecuencia, la expresión "fluoroalquilo de C₁-C₂" se referiría a un radical alquilo de C₁-C₂ que porta 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, por ejemplo uno cualquiera de difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, o pentafluoroetilo.

La expresión "alcoxi de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a n átomos de carbono (tal como se mencionó anteriormente) que está unido a través de un átomo de oxígeno, es decir, por ejemplo, uno cualquiera de los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi. La expresión "haloalcoxi de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alcoxi de C₁-C_n alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno en el radical alquilo se reemplazan por el mismo o diferente átomo o haloátomos - los ejemplos incluyen tnfluorometoxi, 2-fiuroetlioxi, 3-fluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4-clorobutoxi.

La expresión "cianoalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo de C₁-C_n saturado de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a n átomos de carbono (como se mencionó anteriormente), en el que uno de los átomos de hidrógeno en estos radicales se reemplaza por un grupo ciano: por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-cianopropilo, 3-cianopropilo, 1-(cianometil)-2-etilo, 1-(metil)-2-cianoetilo, 4-cianobutilo y similares.

La expresión "cicloalquilo de C₃-C_n", como se usa aquí, se refiere a grupos cicloalquilo de 3-n miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

La expresión "cicloalquilo de C₃-C_n-alquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 o n miembros con un radical alquilo, cuyo radical alquilo está conectado al resto de la molécula. En el caso de que el grupo

cicloalquilo de C₃-C_n-alquilo de C₁-C₂ esté sustituido, el o los sustituyentes pueden estar en el grupo cicloalquilo o en el radical alquilo.

5 La expresión "aminocarbonilalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por un grupo NH₂C(O).

La expresión "hidroxicarbonilalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en el radical está reemplazado por un grupo HOC(O)-.

10 La expresión "nitroalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por un grupo NO₂.

15 La expresión "alquilsulfanilo de C₁-C_n" o "haloalquiltio de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto alquilo de C₁-C_n unido a través de un átomo de azufre. Del mismo modo, la expresión "haloalquilsulfanilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto haloalquilo de C₁-C_n unido a través de un átomo de azufre.

20 La expresión "alquilsulfinilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto alquilo de C₁-C_n unido a través del átomo de azufre del grupo S(=O). Del mismo modo, la expresión "haloalquilsulfinilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto haloalquilo de C₁-C_n unido a través del átomo de azufre del grupo S(=O).

La expresión "alquilsulfonilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto alquilo de C₁-C_n unido a través del átomo de azufre del grupo S(=O)₂. Del mismo modo, la expresión "haloalquilsulfonilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto haloalquilo de C₁-C_n unido a través del átomo de azufre del grupo S(=O)₂.

25 La expresión "trimetilsilanoalquilo de C₁-C_n", como se usa aquí, se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno en el radical se reemplaza por un grupo (CH₃)₃Si.

30 La expresión "alquenilo de C₂-C_n", como se usa aquí, se refiere a una cadena de alquenilo lineal o ramificada que tiene de dos a n átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, por ejemplo etenilo, prop-1-enilo, but-2-enilo.

La expresión "haloalquenilo de C₂-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto alquenilo de C₂-C_n sustituido con uno o más haloátomos que pueden ser iguales o diferentes.

35 La expresión "alquinilo de C₂-C_n", como se usa aquí, se refiere a una cadena alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a n átomos de carbono y un triple enlace, por ejemplo etinilo, prop-2-inilo, but-3-inilo,

La expresión "haloalquinilo de C₂-C_n", como se usa aquí, se refiere a un resto alquinilo de C₂-C_n sustituido con uno o más haloátomos que pueden ser iguales o diferentes.

40 Halógeno es, en general, flúor, cloro, bromo o yodo. Esto también se aplica, correspondientemente, a halógeno en combinación con otros significados, tal como haloalquilo

45 Los grupos piridina, pirimidina, pirazina, y piridazina (sin sustituir o sustituidos) para R₂ y R₄ están conectados cada uno a través de un átomo de carbono en el anillo respectivo al resto del compuesto.

Como se usa aquí, la expresión controlar se refiere a reducir el número de plagas, eliminar plagas y/o prevenir daño adicional de plagas, de manera que se reduzca el daño a una planta o a un producto derivado de la planta.

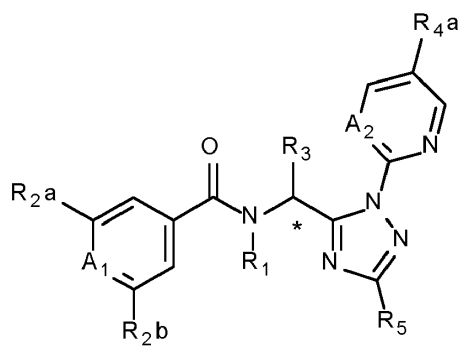
50 La línea escalonada como se usa aquí, por ejemplo en J-1, K-1 y L-1, representa el punto de conexión/unión con el resto del compuesto.

55 Como se usa aquí, la expresión "plaga" se refiere a insectos, ácaros, nematodos, y moluscos que se encuentran en la agricultura, la horticultura, la silvicultura, el almacenamiento de productos de origen vegetal (tal como frutas, cereales y madera); y aquellas plagas asociadas con el daño de estructuras hechas por el hombre. La expresión plaga abarca todas las etapas del ciclo de vida de la plaga.

Como se usa aquí, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto, o una sal del mismo, que, tras aplicaciones únicas o múltiples, proporciona el efecto deseado.

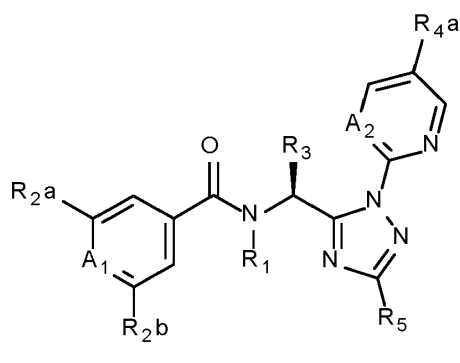
60 El experto en la técnica determina fácilmente una cantidad eficaz mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz, se consideran una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a: el tipo de planta o producto derivado a aplicar; la plaga a controlar y su ciclo de vida; el compuesto particular aplicado; el tipo de aplicación; y otras circunstancias pertinentes.

65 Como apreciará un experto en la técnica, los compuestos de fórmula I contienen un centro estereogénico que se indica con un asterisco en la siguiente estructura:



en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, y A₁ y A₂ son como se definen en el primer aspecto.

La presente invención contempla tanto racematos como enantiómeros individuales. A continuación se exponen compuestos que tienen estereoquímica preferida.



Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula I'a:

en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, y A₁ y A₂ son como se definen en el primer aspecto, y estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos de los compuestos de fórmula (I'a), y sales agroquímicamente aceptables de los mismos.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa aquí, significa que el grupo al que se hace referencia no está sustituido o está sustituido con un sustituyente designado, por ejemplo, "cicloalquilo de C₃-C₄ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 haloátomos" significa cicloalquilo de C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ sustituido con 1 haloátomo y cicloalquilo de C₃-C₄ sustituido con 2 haloátomos.

Las realizaciones de acuerdo con la invención se proporcionan como se expone a continuación.

En una realización de cada aspecto de la invención, A₁ es

1. A. N; o
2. B. C-R_{2c}, en el que R_{2c} es hidrógeno o halógeno; preferiblemente hidrógeno

En una realización de cada aspecto de la invención, A₂ es

1. A. N; o
2. B. C-R_{4b}, en el que R_{4b} es hidrógeno o halógeno; preferiblemente hidrógeno

En una realización de cada aspecto de la invención, R_{2a} es

1. A. cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, y halógeno, cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄ sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cianoalquilo de C₁-C₅, cicloalkoxi de C₃-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, o haloalquilsulfonilo de C₁-C₄; o

2. B. cicloalquilo de C₃-C₄, cicloalquilo de C₃-C₄ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₂, haloalquilo de C₁-C₂, ciano, y halógeno, cicloalquilo de C₃-C₄-alquilo de C₁-C₂ sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cianoalquilo de C₁-C₃, cicloalcoxi de C₃-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₃, o haloalquilsulfinilo de C₁-C₃; o

3. C. ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, ciano, fluoro y cloro, ciclopropilmetilo sustituido con uno a cinco sustituyentes fluoro, cianoalquilo de C₁-C₃, ciclopropoxi de C₃-C₆, trifluorometilsulfonilo, o trifluorometilsulfinilo.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_{2b} es

1. A. halógeno, haloalquilo de C₁-C₃, haloalquiltio de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, o CN; o
2. B. halógeno, haloalquilo de C₁-C₃, o haloalcoxi de C₁-C₃; o
3. C. haloalquilo de C₁-C₃.

En una realización de cada aspecto de la invención, R_{4a} es

1. A. ciano, o fluoroalcoxi de C₁-C₃; o
2. B. ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, o 2,2-difluoroetoxi.

En una realización de cada aspecto de la invención, R₁ es

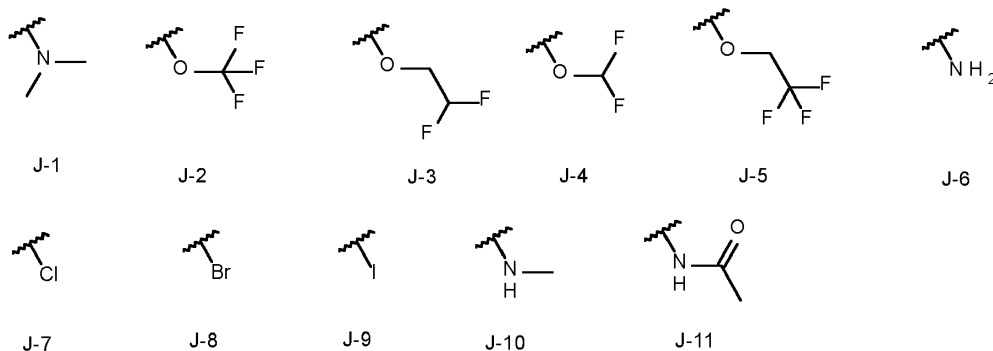
1. A. hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo o HCH=CCH₂-; o
2. B. hidrógeno, metilo, o ciclopropilmetilo; o
3. C. hidrógeno; o
4. D. metilo; o
5. E. ciclopropilmetilo.

En una realización de cada aspecto de la invención, R₃ es

1. A. alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃; o
2. B. metilo.

En una realización de cada aspecto de la invención, R₅

1. A. se selecciona de J-1 a J-11

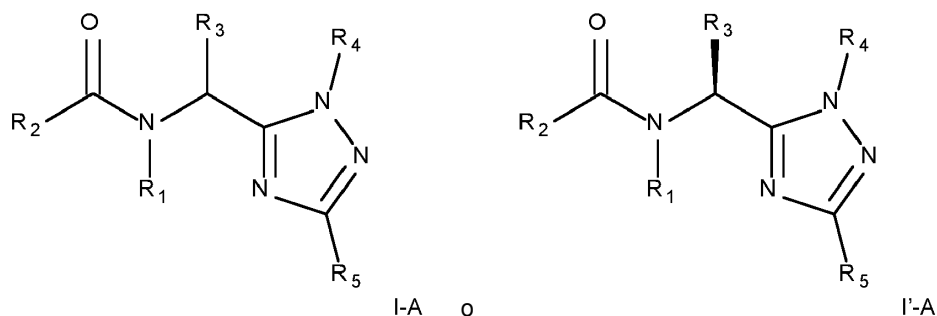


2. B. se selecciona de J-2, J-3, J-4, J-5, J-7, J-8, y J-9; o
3. C. J-2 o J-8.

Por consiguiente, la presente invención pone a disposición un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, y A₁ como se define anteriormente en todas las combinaciones/cada permutación. En consecuencia, se pone a disposición, por ejemplo, un compuesto de fórmula I, siendo A₁ del primer aspecto (es decir,

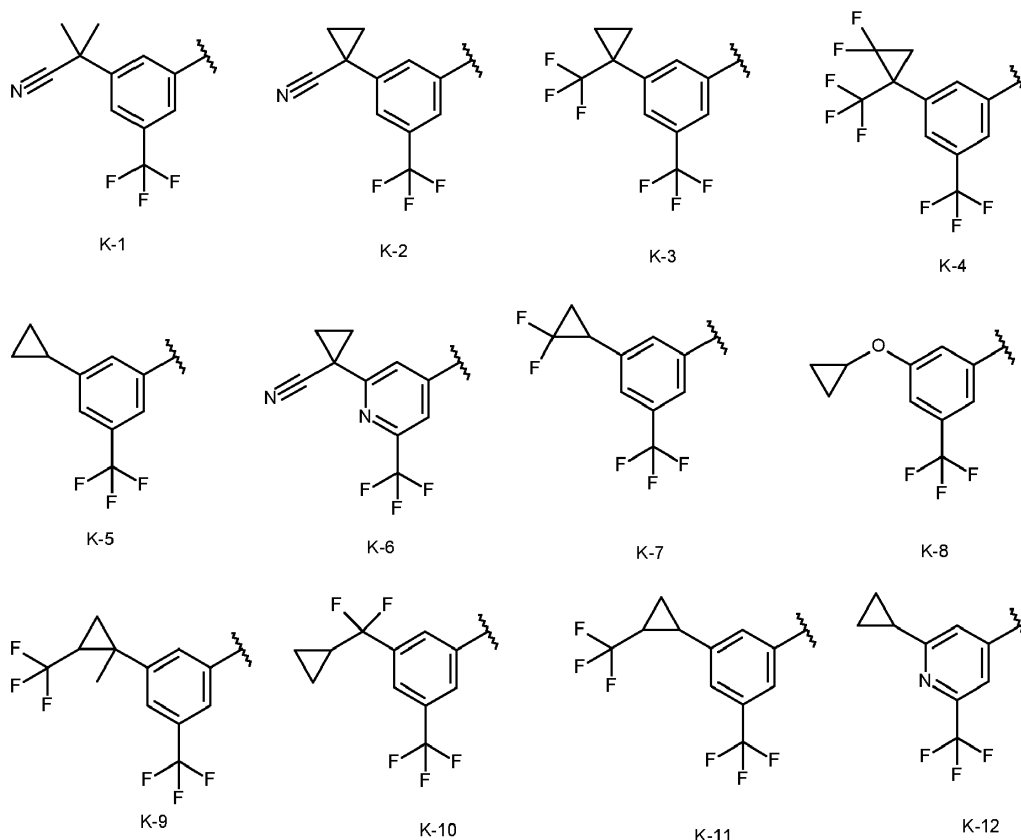
A1 es N o C-R_{2c}, en la que R_{2c} es H, halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, o haloalcoxi de C₁-C₃; siendo A₂ la realización A (es decir, A₂ es N); siendo R₁ la realización B (es decir, hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo); siendo R_{2a} una realización C (es decir, ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, ciano, fluoro y cloro, ciclopropilmetilo sustituido con uno a cinco sustituyentes fluoro, cianoalquilo de C₁-C₃, ciclopropoxi de C₃-C₆, trifluorometilsulfonylo o trifluorometilsulfonylo); siendo R_{2b} la realización B (es decir, halógeno, haloalquilo de C₁-C₃, o haloalcoxi de C₁-C₃); siendo R₃ la realización B (es decir, metilo); siendo R_{4a} la realización B (es decir, ciano, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 2,2-difluoroetoxi); y siendo R₅ la realización A (es decir, seleccionado de J-1 a J-11).

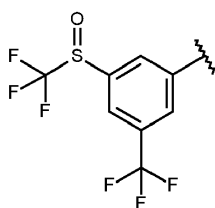
En una realización, el compuesto de fórmula I se puede representar como



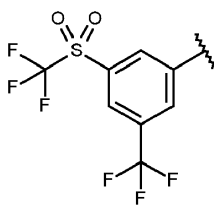
en la que R₁, R₃ y R₅ son como se definen en el primer aspecto, R₂ es un grupo cíclico que contiene A₁ y los sustituyentes R_{2a} y R_{2b} como se definen en el primer aspecto, y R₄ es otro grupo cíclico que contiene A₂ y el sustituyente R_{4a} como se definen en el primer aspecto. En una realización de cada aspecto de la invención, el R₂ (grupo cíclico que contiene A₁ y los sustituyentes R_{2a} y R_{2b})

1. A. se selecciona de K-1 a K-14





K-13



K-14

2. B. se selecciona de K-1, K-2, K-3, K-5, K-6, K-10, K-11, K-12, y K-14; o

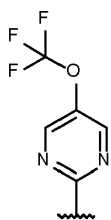
5 3. B. se selecciona de K-1, K-2, K-5, K-10, K-11, y K-14: o

4. D. se selecciona de K-5, K-10, y K-14.

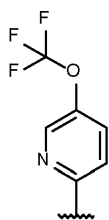
En una realización de cada aspecto de la invención, el R₄ (grupo cíclico que contiene A₂ y el sustituyente R_{4a})

10

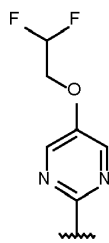
1. A. se selecciona de L-1 a L-9



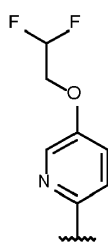
L-1



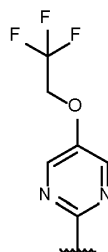
L-2



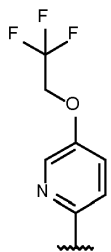
L-3



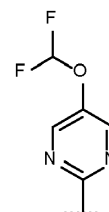
L-4



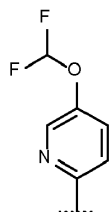
L-5



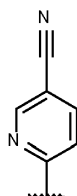
L-6



L-7



L-8



L-9

15

2. B. se selecciona de L-1, L-2, L-7, L-8, y L-9; o

3. C. L-1 o L-9.

20

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene, como, R₁ hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, o HCH≡CCH₂-; como R₂, uno de K-1 a K-14; como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 a L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

25 En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene, como, R₁ hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno de K-1 a K-14; como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 a L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

30 En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁, hidrógeno; como R₂, uno de K-1 a K-14; como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 a L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁, hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno de K-1, K-2, K-3, K-5, K-6, K-10, K-11, K-12 y K-14; como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 a L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

35

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁ hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno K-1, K-2, K-5, K-10, K-11 y K-14; como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 a L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁, hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno K-1, K-2, K-5, K-10, K-11 y K-14: como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1, L-2, L-7, L-8 y L-9; y como R₅, uno de J-1 a J-11.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁, hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno K-1, K-2, K-5, K-10, K-11 y K-14: como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1, L-2, L-7, L-8 y L-9; y como R₅, uno de J-2, J-3, J-4, J-5, J-7, J-8 y J-9.

En una realización de cada aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I tiene como R₁, hidrógeno, metilo o ciclopropilmetilo; como R₂, uno K-5, K-10 y K-14: como R₃, metilo; como R₄, uno de L-1 o L-9; y como R₅, uno de J-2 o J-8.

En un segundo aspecto, la presente invención pone a disposición una composición que comprende un compuesto de fórmula I como se define en el primer aspecto, uno o más auxiliares y diluyentes, y opcionalmente otro ingrediente activo más.

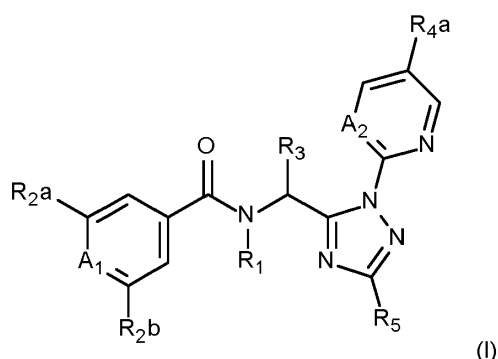
En un tercer aspecto, la presente invención pone a disposición un método para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos, o moluscos, que comprende aplicar a una plaga, a un lugar de una plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida, o molusquicida de un compuesto como se define en el primer aspecto o una composición como se define en el segundo aspecto. En un cuarto aspecto, la presente invención pone a disposición un método para la protección del material de propagación vegetal del ataque de insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende tratar el material de propagación, o el sitio en el que se planta el material de propagación, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el primer aspecto o una composición como se define en el segundo aspecto.

En un quinto aspecto, la presente invención pone a disposición un material de propagación vegetal, tal como una semilla, que comprende, o se trata o se adhiere al mismo, un compuesto de fórmula I como se define en el primer aspecto o una composición como se define en el segundo aspecto.

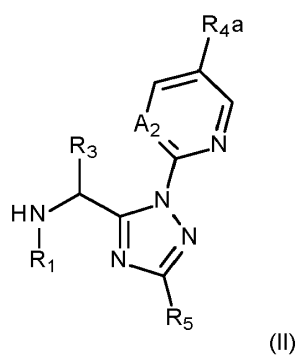
La presente invención describe además un método para controlar parásitos en o sobre un animal que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto. La presente invención describe además un método para controlar ectoparásitos en un animal que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se define anteriormente. La presente invención describe además un método para prevenir y/o tratar enfermedades transmitidas por ectoparásitos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I como se define en el primer aspecto, a un animal que lo necesite.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los expertos en la técnica siguiendo métodos conocidos. Más específicamente, los compuestos de fórmulas I y I'a, y los intermedios de los mismos, se pueden preparar como se describe a continuación en los esquemas y ejemplos. Ciertos centros estereogénicos se han dejado sin especificar para mayor claridad, y no pretenden limitar la enseñanza de los esquemas de ninguna manera.

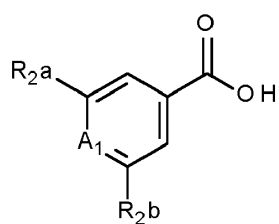
Los compuestos de fórmula I



se pueden preparar por reacción de una amina de fórmula II

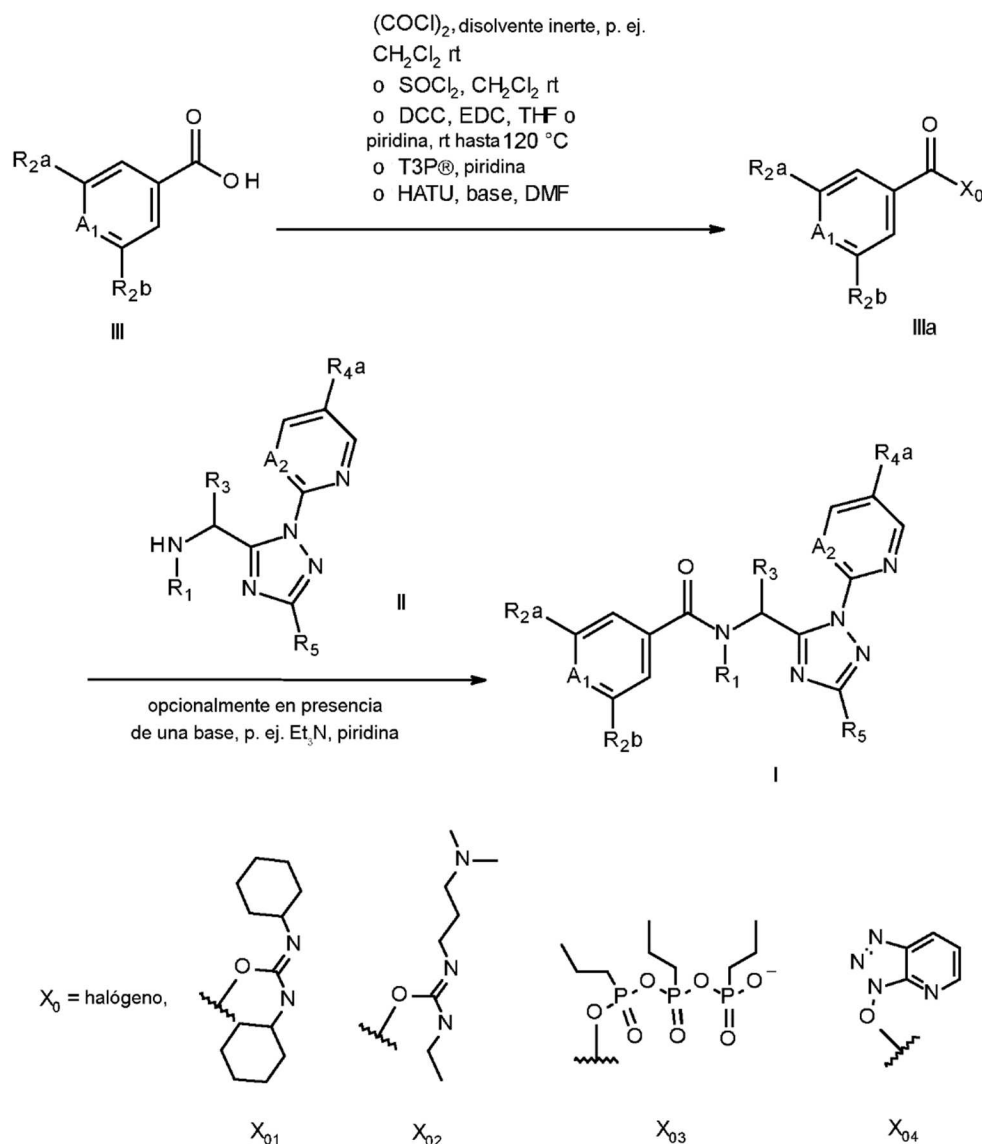


en la que R_1 , R_3 , R_{4a} , R_5 y A_2 son como se describen en la fórmula I, con un derivado de ácido carboxílico de fórmula (III)



en la que R_{2a} , R_{2b} , y A_1 se describen como anteriormente bajo la fórmula (I). La química se describe con más detalle en el Esquema 1.

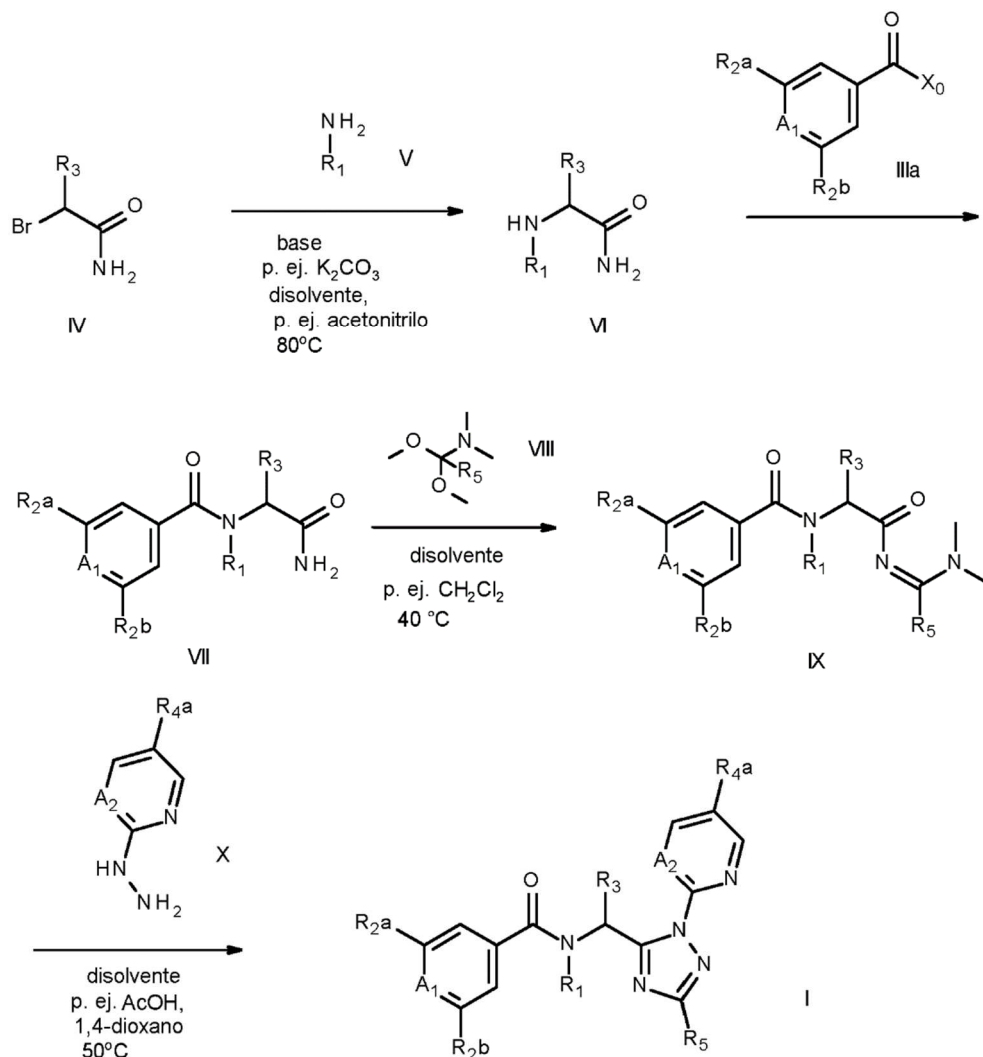
Esquema 1:



En el Esquema 1, los compuestos de fórmula III, en la que R_{2a} , R_{2b} y A_1 se describen en la fórmula I, se activan a compuestos de fórmula IIIa por métodos conocidos por los expertos en la técnica y descritos por ejemplo en Tetraedro, 61 (46), 10827-10852, 2005. Por ejemplo, los compuestos en los que X_0 es halógeno se forman por tratamiento de compuestos de fórmula III con, por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF en disolventes inertes tales como dicloruro de metileno o THF a temperaturas entre 20°C y 100°C, preferiblemente 25°C. El tratamiento de IIIa con compuestos de fórmula II, en la que R_1 , R_3 , R_5 , R_{4a} , y A_2 se definen como anteriormente, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, conduce a los compuestos de fórmula I. Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula III con diciclohexil carbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) para dar la especie activada IIIa, en la que X_0 es X_{01} y X_{02} respectivamente, en un disolvente inerte, por ejemplo piridina o THF, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, a temperaturas entre 50-180°C. Además, un ácido de la fórmula III también se puede activar por reacción con un reactivo de acoplamiento tal como anhídrido de ácido propanofosónico (T3P®) o hexafluorofosfato de O-(7-Aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) para proporcionar compuestos de fórmula IIIa en la que X_0 es X_{03} y X_{04} como se describe por ejemplo en Synthesis 2013, 45, 1569 y Journal Prakt. Chemie 1998, 340, 581. La reacción posterior con una amina de fórmula II proporciona compuestos de fórmula I.

Los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_5 , A_1 , y A_2 son como se definen en la fórmula I, son generalmente conocidos o pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de tal síntesis se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_5 , A_1 , y A_2 son como se definen en la fórmula I, puede prepararse por reacción de compuestos de fórmula IX, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y R_5 son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula X, en la que R_{4a} y A_2 son como se definen en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, una mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $120^\circ C$, preferiblemente a $40^\circ C$ hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetraedron 2017, 73, 750.

Los compuestos de fórmula IX, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y R_5 son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula VII, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 y A_1 son como se definen antes, y compuestos de fórmula VIII, en la que R_5 es como se define anteriormente, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, diclorometano, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $150^\circ C$, preferiblemente entre $40^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetraedron 2017, 73, 750, y US2016296501, página 29.

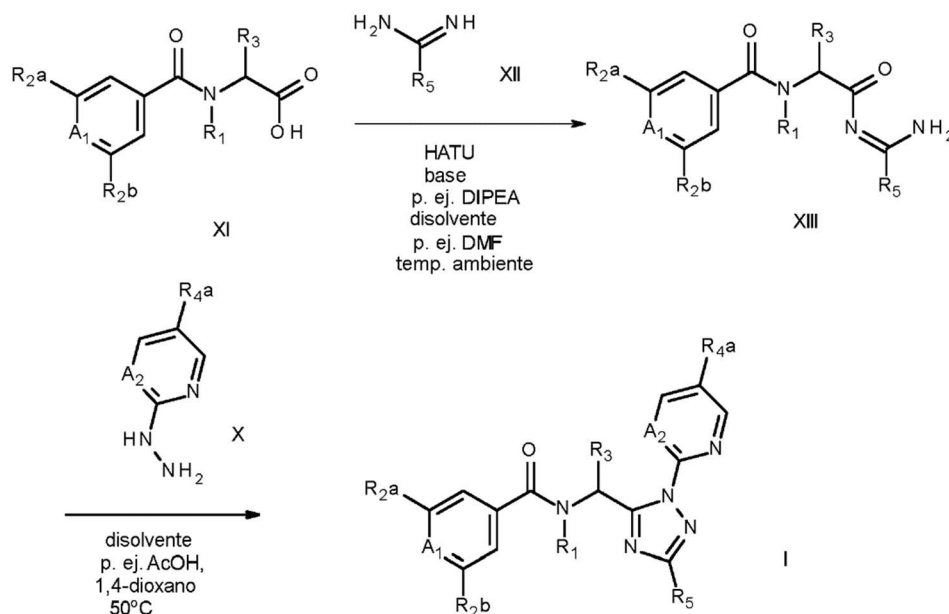
Los compuestos de fórmula VII, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula VI, en la que R_1 y R_3 son como se definen para la fórmula I, y compuestos de fórmula IIIa, en los que R_{2a} , R_{2b} , A_1 y Xo se definen como antes, en disolventes inertes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, piridina, DMF, acetonitrilo, CH_2Cl_2 o THF, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, generalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $150^\circ C$ (véase Esquema 1).

Los compuestos de fórmula VI, en la que R_1 y R_3 son como se definen para la fórmula I, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula IV, en la que R_3 es como se define en la fórmula I, y compuestos de fórmula V, en la que R_1 se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo o dioxano,

en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio (o hidrogenocarbonato de sodio o potasio), normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas.

- 5 Aún otro procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, A₁, and A₂ se definen como antes, se describe en el Esquema 3.

Esquema 3:

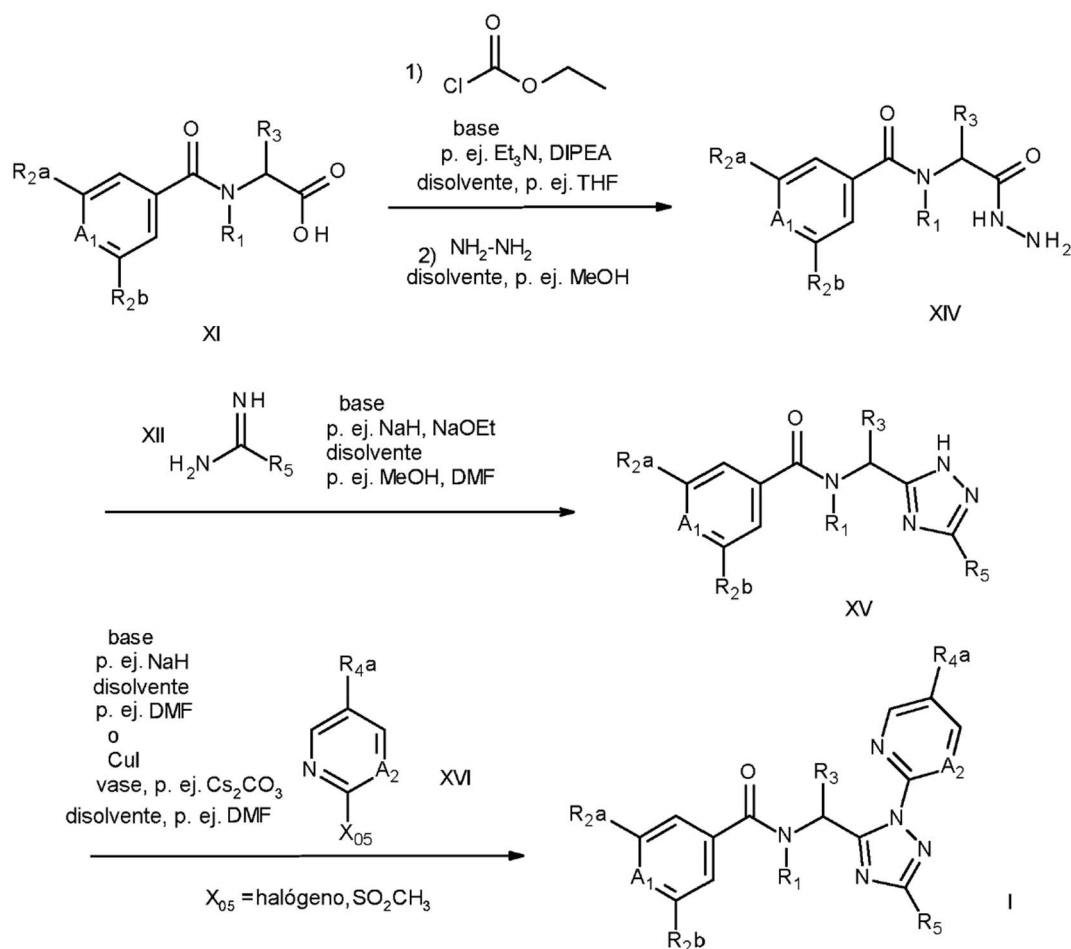


Los compuestos de fórmula I, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, A₁, y A₂ son como se definen para la fórmula I, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula XIII, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, y A₁ son como se definen para la fórmula I, y los compuestos de fórmula X, en los que R_{4a} y A₂ se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, ácido acético, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 120°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en J. Org. Chem. 2011, 76, 1177.

Los compuestos de fórmula XIII, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, y A₁ son como se definen para la fórmula I, pueden prepararse por reacción entre compuestos de fórmula XI, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, y A₁ son como se definen para la fórmula I, y los compuestos de fórmula XII, en la que R₅ se define como anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento, que puede incluir, por ejemplo, HATU, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, DMF, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en J. Org. Chem. 2011, 76, 1177.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, A₁, y A₂ se definen como antes, también se pueden preparar mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4.



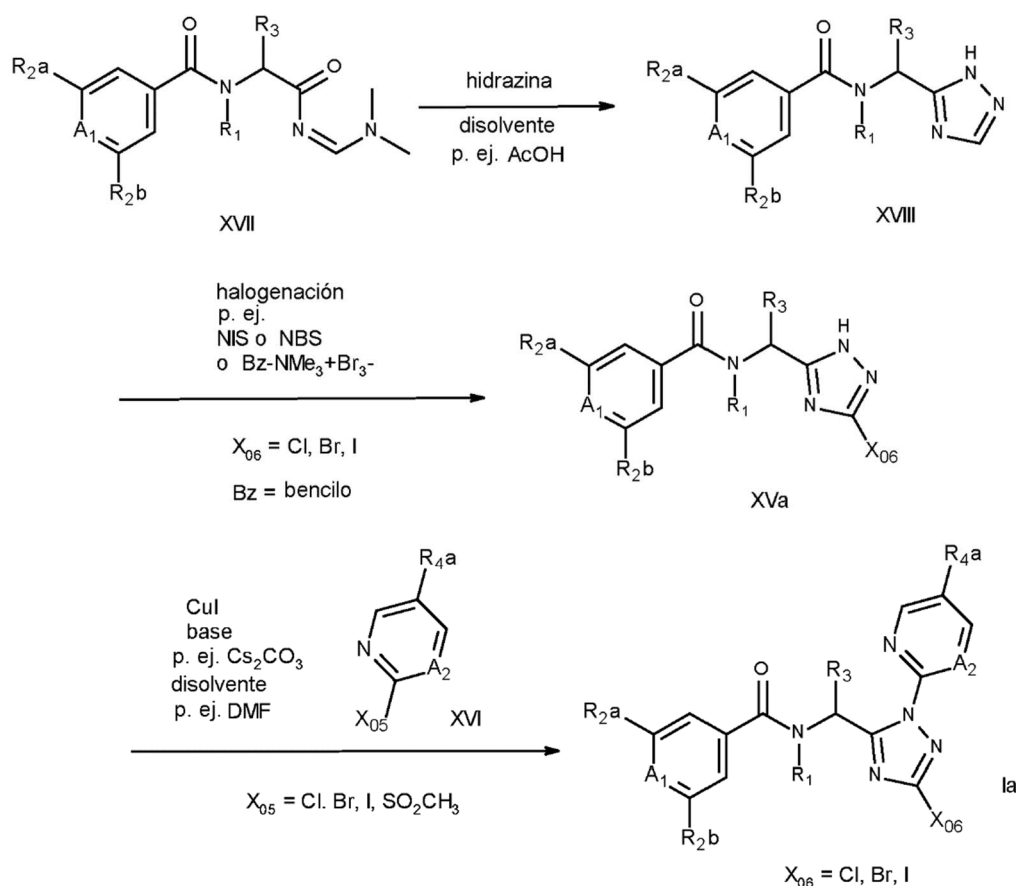
Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, R₅, A₁, y A₂ se definen como antes, se puede preparar por reacción entre compuestos de fórmula XV, en la que, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, and A₁ se definen como antes, y compuestos de fórmula XVI, en la que R_{4a}, A₂ se definen en la fórmula I, y en la que X₀₅ representa un grupo saliente como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo o metilsulfona, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo CuI, en un disolvente adecuado, como DMF o NMP, y en presencia de una base adecuada, como hidruro de sodio, carbonato de potasio o de cesio, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente bajo condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Chem. Asian J. 2014, 9, 166.

Los compuestos de fórmula XV, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, y A₁ se definen como antes, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula XIV, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, y A₁ se definen como antes, y los compuestos de fórmula XII, en la que R₅ se define como antes, en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio o NaOEt en disolventes adecuados, por ejemplo, DMF, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C (análogo al documento WO2017/191115, página 32-33, Inorgánica Chim. Acta 2010, 363, 2163 o Angew. Int. Ed. 2017, 129, 9311).

Los compuestos de fórmula XIV, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, y A₁ se definen como antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XI, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, y A₁ se definen como antes, por tratamiento con cloroformiato de etilo e hidrazina en presencia de una base, por ejemplo trimetilamina o DIPEA en disolventes adecuados, por ejemplo metanol o etanol, normalmente tras calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento US2011275801, columna 68.

Los compuestos de fórmula Ia, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, A₁, A₂ se definen como antes, y X₀₆ es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, pueden prepararse mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5.

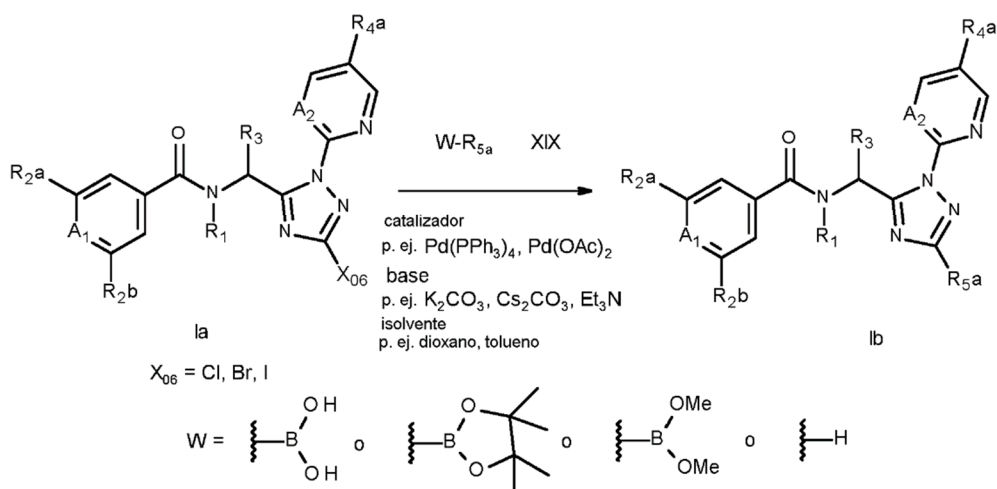


Por consiguiente, los compuestos de fórmula Ia, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y X_{06} representa un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula XVa en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , A_1 se definen como antes, y X_{06} es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo, y compuestos de fórmula XVI, en la que R_{4a} y A_2 se definen como antes, y en la que X_{05} representa un grupo saliente, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o SO_2CH_3 , opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre, por ejemplo CuI, preferiblemente en un disolvente adecuado tal como DMF o NMP, y en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o de cesio usualmente calentando a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente bajo condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Chem. Asian J. 2014, 9, 166.

Los compuestos de fórmula XVa, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 se definen como antes, y X_{06} es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo pueden prepararse por halogenación de compuestos de fórmula XVIII, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 se definen como antes, con un agente halogenante tal como, por ejemplo, tribromuro de benciltrimetilamonio, *N*-yodosuccinimida en disolventes adecuados, por ejemplo CH_2Cl_2 , en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, potasio o litio, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Dichos procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo en el documento US2014206700, páginas 37-38.

Los compuestos de fórmula XVIII, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 se definen como antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XVII, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 se definen como antes, con hidrazina en disolventes adecuados, por ejemplo, ácido acético, mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, o mezcla de ácido acético y tolueno, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 120°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en J. Heterocyclic Chem. 2008, 45, 887 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25, 5121.

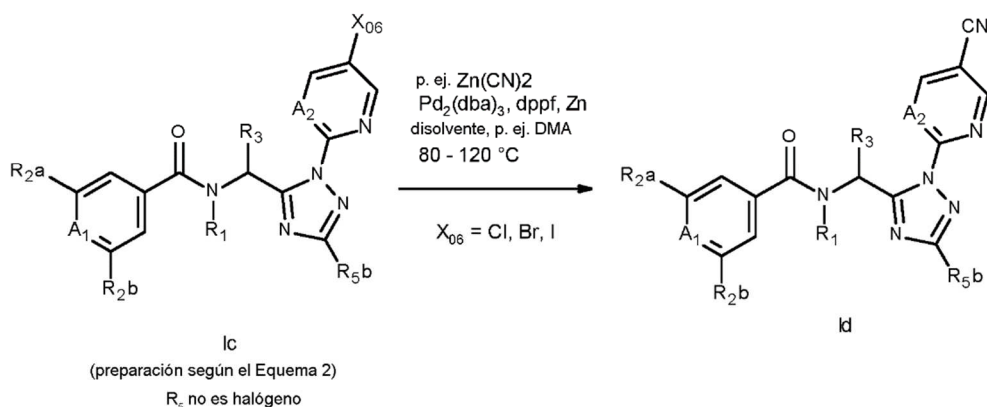
Esquema 6



Como alternativa, los compuestos de fórmula Ib, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , A_2 se definen como antes, y R_{5a} es difenilmetanimina, halocicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$, y haloalquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ se pueden preparar mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 6.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula Ib, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y R_{5a} es difenilmetanimina, halocicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$, haloalquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula Ia, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y X_{06} es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo con compuestos de fórmula XIX, en la que R_{5a} se define como antes, y W es un ácido borónico o un éster de boronato o hidrógeno como se muestra en el Esquema 6. Este tipo de reacciones se llevan a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, en un disolvente adecuado, tal como dioxano o tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o de cesio, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, análogos a J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706, Org. Lett. 2017, 19, 6594 y Chemical Science 2016, 7, 6407.

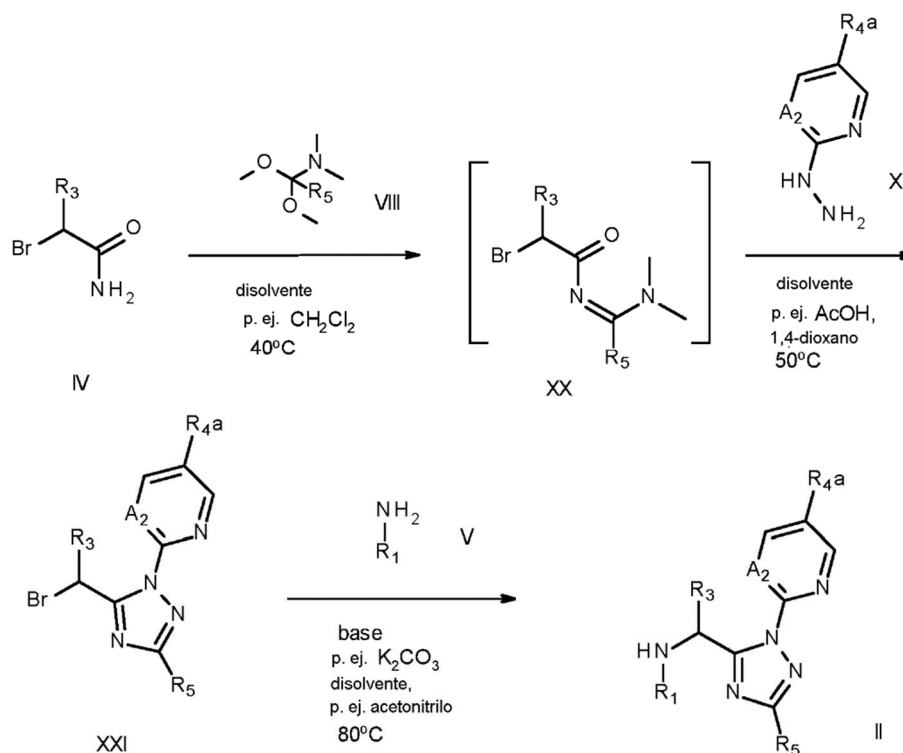
Esquema 7



Aún otro método para preparar compuestos de fórmula Id se describe en el Esquema 7. Por lo tanto, los compuestos de fórmula Id, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , A_1 , A_2 y R_{5b} se definen como antes (pero no es halógeno) puede obtenerse por reacción de compuestos de fórmula Ic con Zn(CN)_2 en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, en un disolvente adecuado, tal como DMA o DMF, normalmente al calentar a temperaturas entre 80 y 120°C , preferiblemente a 120°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3271 y Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5049.

Procedimientos para sintetizar *intermedios* de fórmula II, en la que R₁, R₃, R₅, R_{4a}, y A₂ se definen en la fórmula I, se conocen en parte (véase el documento WO2017/192385, páginas 24-30) o pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica. En el Esquema 8 se describe una ruta sintética típica hacia tales intermedios.

Esquema 8



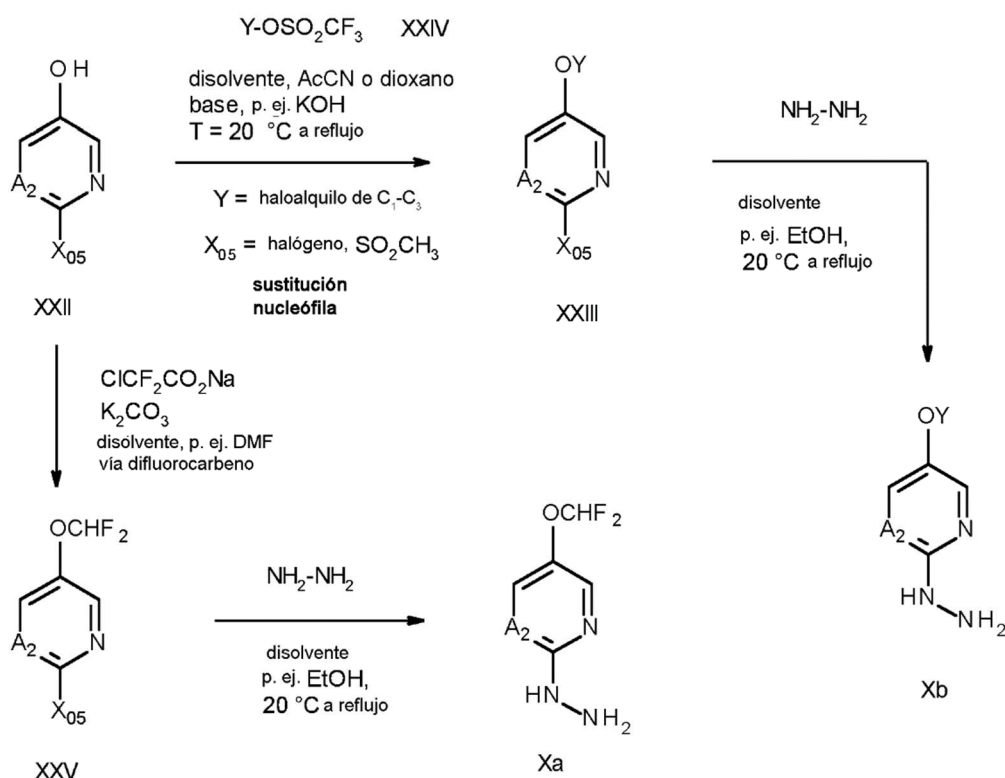
Por ejemplo, los compuestos de fórmula II se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXI, en la que R₃, R₅, R_{4a}, y A₂ son como se definen en la fórmula I, y los compuestos de fórmula V, en la que R₁ se define en la fórmula I, en disolventes adecuados, por ejemplo acetonitrilo o dioxano en presencia de una base adecuada tal como carbonato de sodio, potasio o cesio (o hidrogenocarbonato de sodio o potasio), normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C, preferiblemente entre 40°C y temperaturas de reflujo, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas.

Los compuestos de fórmula XXI, en la que R₃, R_{4a}, R₅, y A₂ son como se definen en la fórmula I, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula XX, en la que R₃ y R₅ son como se definen en la fórmula I, y los compuestos de fórmula X, en la que R_{4a} y A₂ se definen en la fórmula I, en disolventes adecuados, por ejemplo, una mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 120°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetraedron 2017, 73, 750.

Los compuestos de fórmula XX, en la que R₃ y R₅ se definen como antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula IV, en la que R₃ es como se define en la fórmula I, y los compuestos de fórmula VIII, en la que R₅ se define como antes, en disolventes adecuados, por ejemplo, diclorometano, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 150°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetraedron 2017, 73, 750.

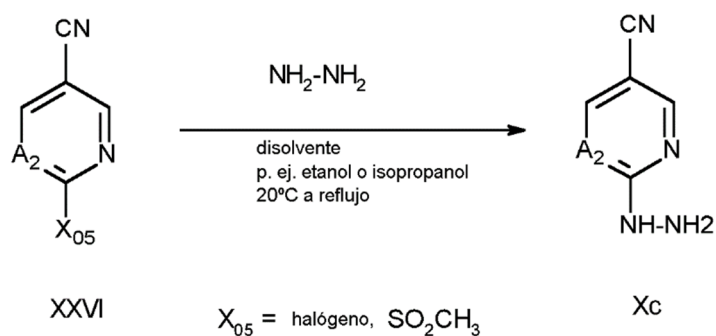
Las hidrazinas de fórmula Xa o Xb, en la que A₂ se define como antes, e Y es haloalquilo de C₁-C₃ están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos, véase, por ejemplo, J. Fluorine Chem. 2017, 203, 155, US2013/0225552, página 128, Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 721, ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 666 y Tet. Lett. 2016, 57, 1056; El Esquema 9 describe métodos sintéticos generales que conducen a compuestos de fórmula Xa y Xb. Tales hidrazinas son *intermedios útiles* para la preparación de compuestos finales.

Esquema 9



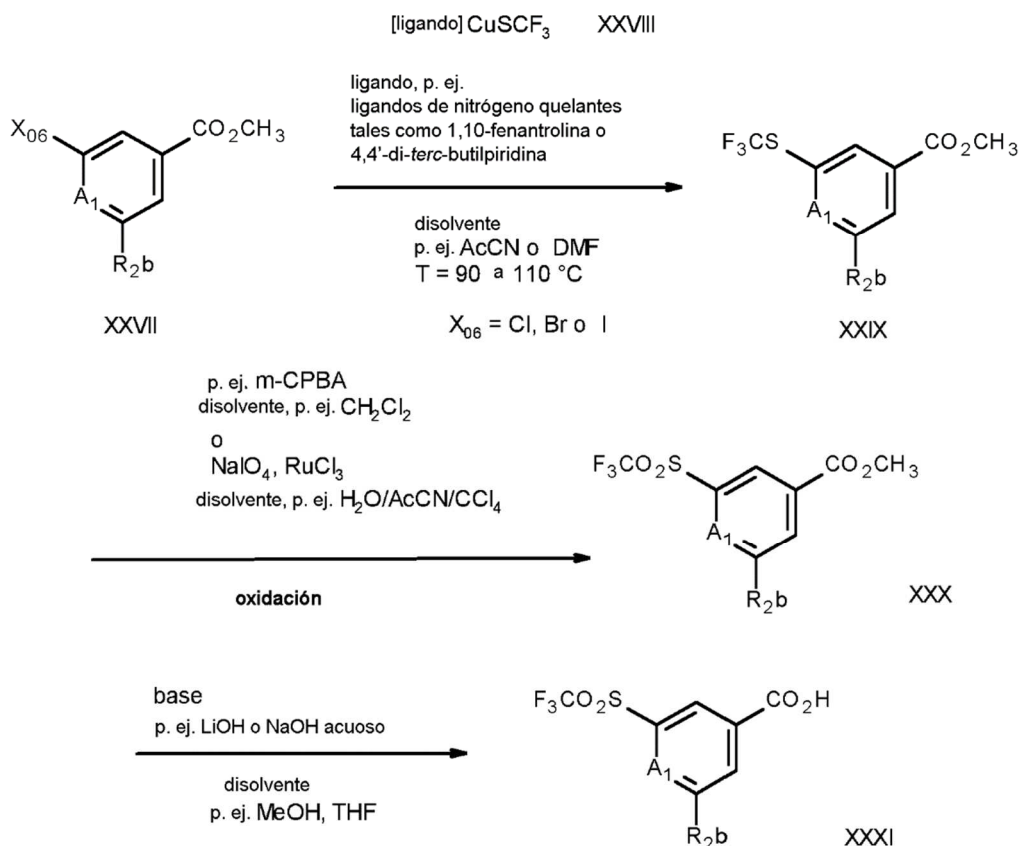
Las hidrazinas de fórmula Xc, en la que A₂ se define como antes se pueden preparar de una manera bastante similar a la ya descrita en el Esquema 9. Por lo tanto, los compuestos de fórmula XXVI, en la que A₂ se define como antes, y X₀₅ significa un halógeno o metil sulfona se hacen reaccionar con hidrazina en un disolvente adecuado, preferiblemente en etanol o isopropanol, a una temperatura entre 20°C y condiciones de reflujo para dar compuestos de fórmula Xc (véase, por ejemplo, Tet. Lett. 2016, 57,1056).

Esquema 10:



Los ácidos carboxílicos de fórmula XXXI, en la que R_{2b} y A₁ se definen como antes son *intermedios útiles* para la preparación de los compuestos finales (véase el Esquema 1), y pueden prepararse mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 11.

Esquema 11.



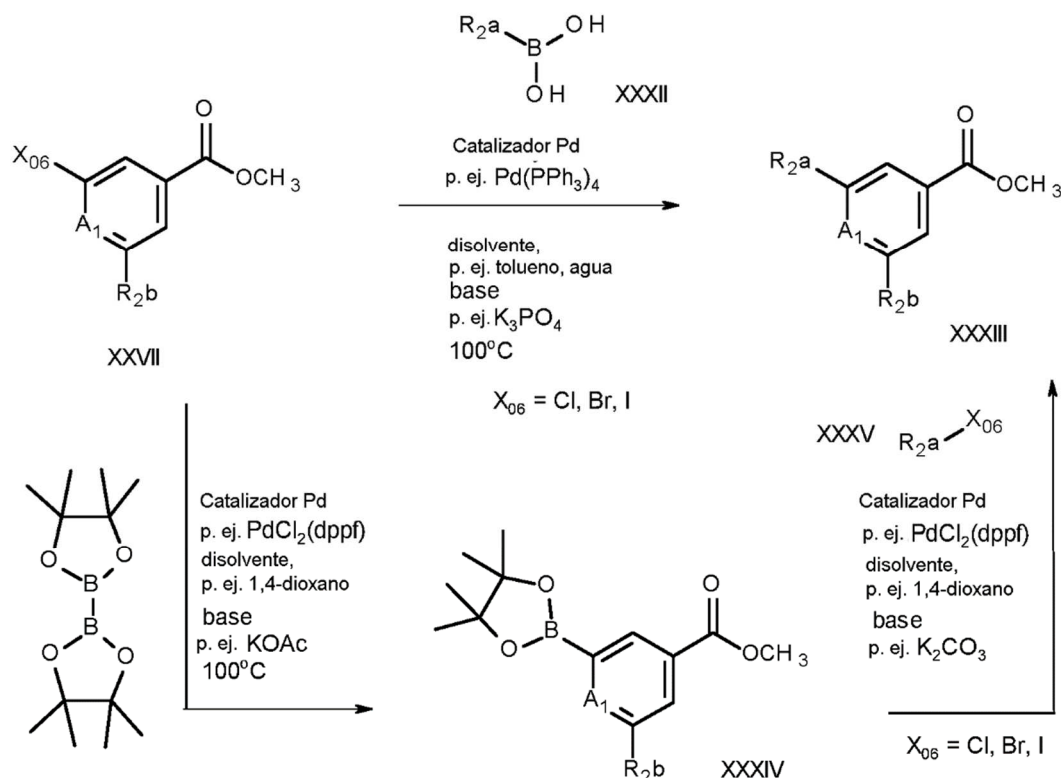
Por consiguiente, los compuestos de fórmula XXXI, en la que R_{2b} y A₁ son como se definen antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXX con una base adecuada tal como hidróxido de sodio o litio, en un disolvente adecuado tal como MeOH, THF y H₂O, o una mezcla de ellos, generalmente al calentarse a temperaturas entre temperatura ambiente y de reflujo.

Los compuestos de fórmula XXX se preparan mediante oxidación, por ejemplo con m-CPBA o NaIO₄/RuCl₃, en un disolvente, preferiblemente CH₂Cl₂, o CHCl₃ o una mezcla de H₂O, AcCN y CCl₄. Tales transformaciones son conocidas por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en J. Med. Chem. 2008, 51, 6902 o el documento WO2004/9086, páginas 24-25.

Finalmente, los compuestos de fórmula XXIX, en la que R_{2b} y A₁ se definen como antes, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula XXVII con un reactivo adecuado de cobre de trifluorometilolación de fórmula XXVIII, siendo los ligandos, por ejemplo 1,10-fenantrolina o 4,4'-di-*tert*-butilpiridina, en disolventes adecuados, por ejemplo acetonitrilo o DMF, normalmente al calentar a temperaturas entre 20 y 150°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1548-1552, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3793, Org. Lett. 2014, 16, 1744, J. Org. Chem. 2017, 82, 11915.

Otros intermedios de fórmula XXXIII, en la que R_{2a}, R_{2b}, y A₁ se definen como antes, son generalmente conocidos o pueden ser preparados fácilmente por los expertos en la técnica. Un ejemplo típico de tal síntesis de compuestos de fórmula XXXIII se muestra en el Esquema 12.

Esquema 12



R_{2a} no es alquilsulfonilo de C_1-C_4 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_4 , alquilsulfonilo de C_1-C_4 , haloalquilsulfonilo de C_1-C_4

Por ejemplo, los compuestos de fórmula XXXIII, en la que R_{2a} , R_{2b} , y A_1 se definen como antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXVII, en la que R_{2b} y A_1 se define como antes, y X_{06} representa cloro, bromo y yodo, con compuestos de fórmula XXXII, en la que R_{2a} es como se define antes, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo $Pd(PPh_3)_4$, en disolventes adecuados, por ejemplo tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, o fosfato tripotásico, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $200^\circ C$, preferiblemente entre $20^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetrahedron Letters 2002, 43, 6987-6990.

Los compuestos de fórmula XXXIII, en la que R_{2a} , R_{2b} , y A_1 se definen como antes, también se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXXIV, en la que R_{2b} y A_1 se definen como antes, y los compuestos de fórmula XXXV, en la que R_{2a} es como se define antes, y en la que X_{06} es un halógeno tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo $PdCl_2(dppf)$, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, o fosfato tripotásico, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $200^\circ C$, preferiblemente entre $20^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO12139775, página 73.

Los compuestos de fórmula XXXIV, en la que R_{2b} y A_1 se definen como antes, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula XXVII, en la que R_{2b} y A_1 se definen como antes, y en la que X_{06} es un halógeno tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo, con bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2), en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo $PdCl_2(dppf)$, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo tolueno/agua, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, o acetato de potasio, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y $200^\circ C$, preferiblemente entre $20^\circ C$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25, 1730, y en el documento WO12139775, página 67.

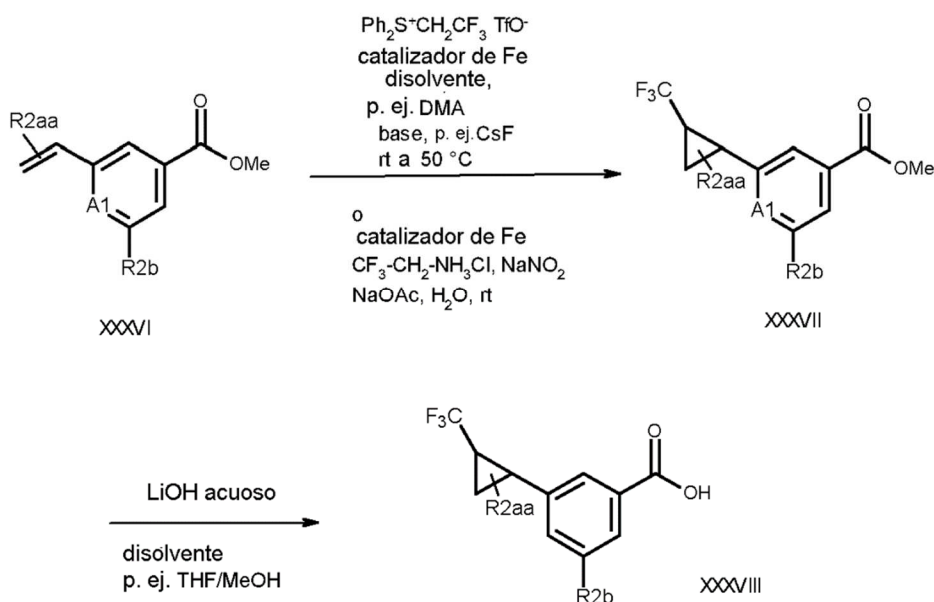
Los ácidos carboxílicos de fórmula XXXVIII se pueden preparar a partir del compuesto del análogo de fórmula XXXVII como se describe en el Esquema 11, mediante tratamiento, por ejemplo con LiOH, NaOH o KOH acuosos, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo una mezcla de THF/MeOH, normalmente mediante

calentamiento a temperaturas entre temperatura ambiente y 100°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción (véase el Esquema 13).

Los compuestos de fórmula XXXVII, en la que R_{2b} y A₁ se definen como antes, y R_{2aa} es H, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano y halógeno, se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula XXXVI, que están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1132 y Pure Appl. Chem. 1985, 57, 1771) con triflato de (trifluoroetil)-difenil-sulfonio (Ph₂S⁺CH₂CF₃ OTf) en presencia de un catalizador de Fe y una base, preferiblemente CsF a temperaturas entre 0 a 50°C, preferiblemente 20°C en DMA como disolvente (análogo a Org. Lett. 2016, 18, 2471). Los compuestos de fórmula XXXVII se obtienen como mezcla de estereoisómeros, siendo el *isómero trans* el isómero mayoritario.

Otra metodología más para preparar compuestos de fórmula XXXVII, en la que R_{2b} y A₁ se definen como antes, y R_{2aa} es H, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano o halógeno, usa hidrocloreuro de trifluoroetilamina/NaNO₂/NaOAc en presencia de un catalizador de Fe; esta reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en H₂O; o en una mezcla de CH₂Cl₂ y H₂O, véase, por ejemplo Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 938 y Chemm. Commun. 2018, 54, 5110.

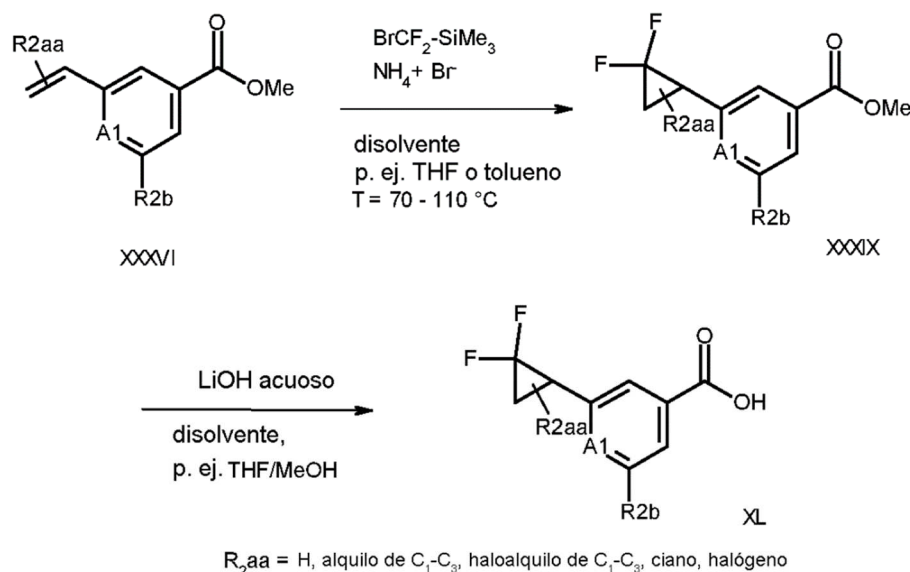
Esquema 13.



R_{2aa} = H, alquilo de C₁-C₂, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, halógeno

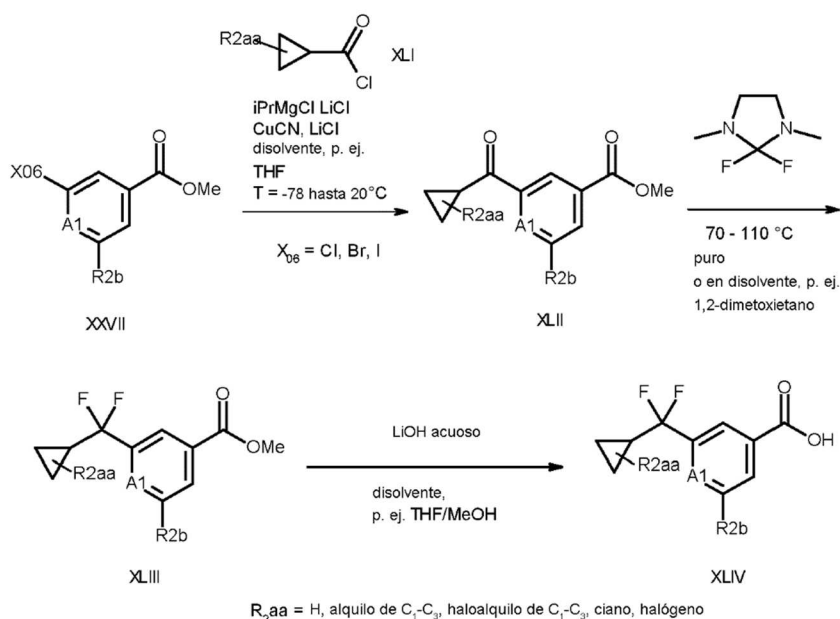
Los ácidos carboxílicos de fórmula XL, en la que R_{2b}, A₁ se definen como antes, y R_{2aa} es H, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano y halógeno se pueden preparar de una manera bastante similar a la que ya se muestra en el Esquema 13.

Esquema 14.



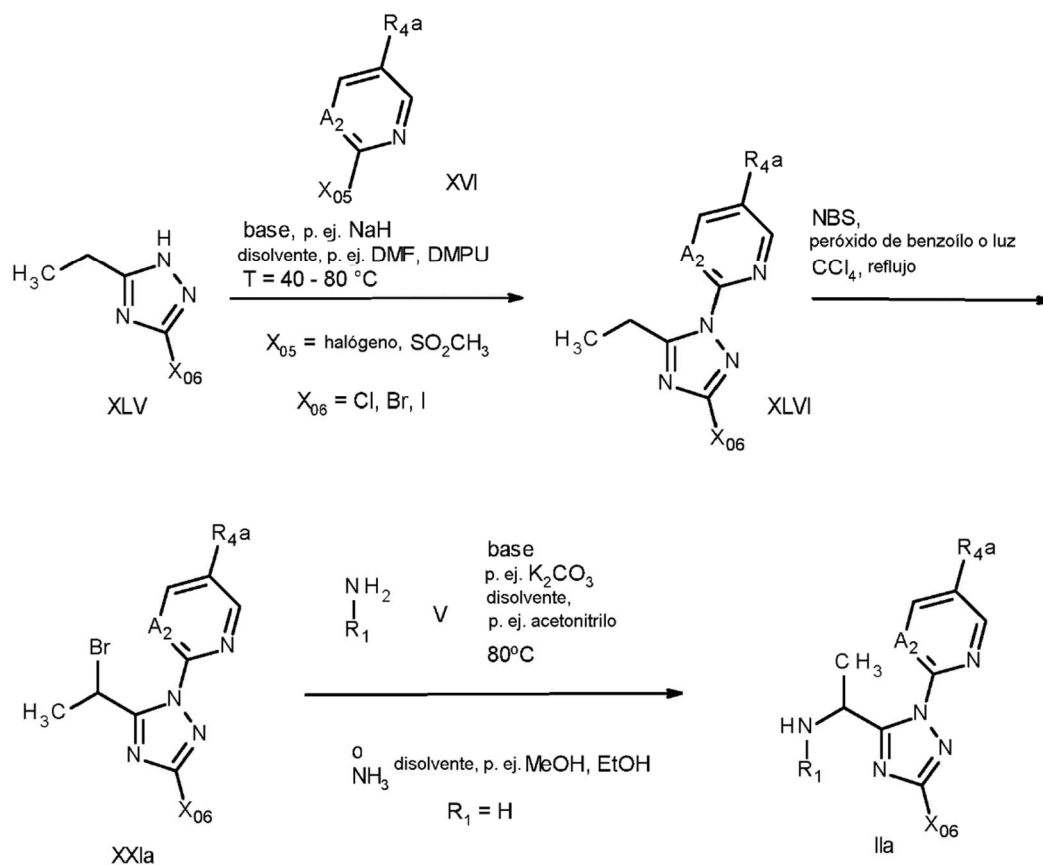
Así, los compuestos de fórmula XXXIX, en la que R_{2b} , A_1 se definen como antes, y R_{2aa} es H, alquilo de $C_1\text{-}C_3$, haloalquilo de $C_1\text{-}C_3$, ciano y halógeno se preparan por reacción de compuestos de fórmula XXXVI (sintetizado análogamente a ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 514 o Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4083) con (bromodifluorometil)-trimetilsilano en presencia de NH_4^+Br^- en un disolvente adecuado, preferiblemente en THF o tolueno a temperaturas entre 70 a 110°C. La saponificación posterior de los ésteres metílicos XXXIX proporciona compuestos de fórmula XL (Esquema 14).

Esquema 15.



Los ácidos carboxílicos de fórmula XLIV, en la que R_{2b} y A_1 se definen como antes, y R_{2aa} es H, alquilo de $C_1\text{-}C_3$, haloalquilo de $C_1\text{-}C_3$, ciano y halógeno se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 15. Por tanto, los compuestos de fórmula XXVII, en la que R_{2b} y A_1 se definen como antes, y X_{06} es cloro, bromo o yodo, se tratan con complejo iPrMgCl/LiCl ; reacción posterior con CuCN e inactivación con cloruros de ciclopropanocarbonilo de fórmula XLI, en la que R_{2a} se define como antes, proporciona compuestos de fórmula XLII (análogos al documento WO2006/067445, página 148). Después de la fluoración con 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolina en un disolvente, por ejemplo en 1,2-dimetoxietano o puro (véase Chem. Commun. 2002, (15), 1618), proporciona el compuesto de fórmula XLIII. La hidrólisis posterior usando, por ejemplo LiOH, como ya se ha descrito, da ácidos carboxílicos de fórmula XLIV.

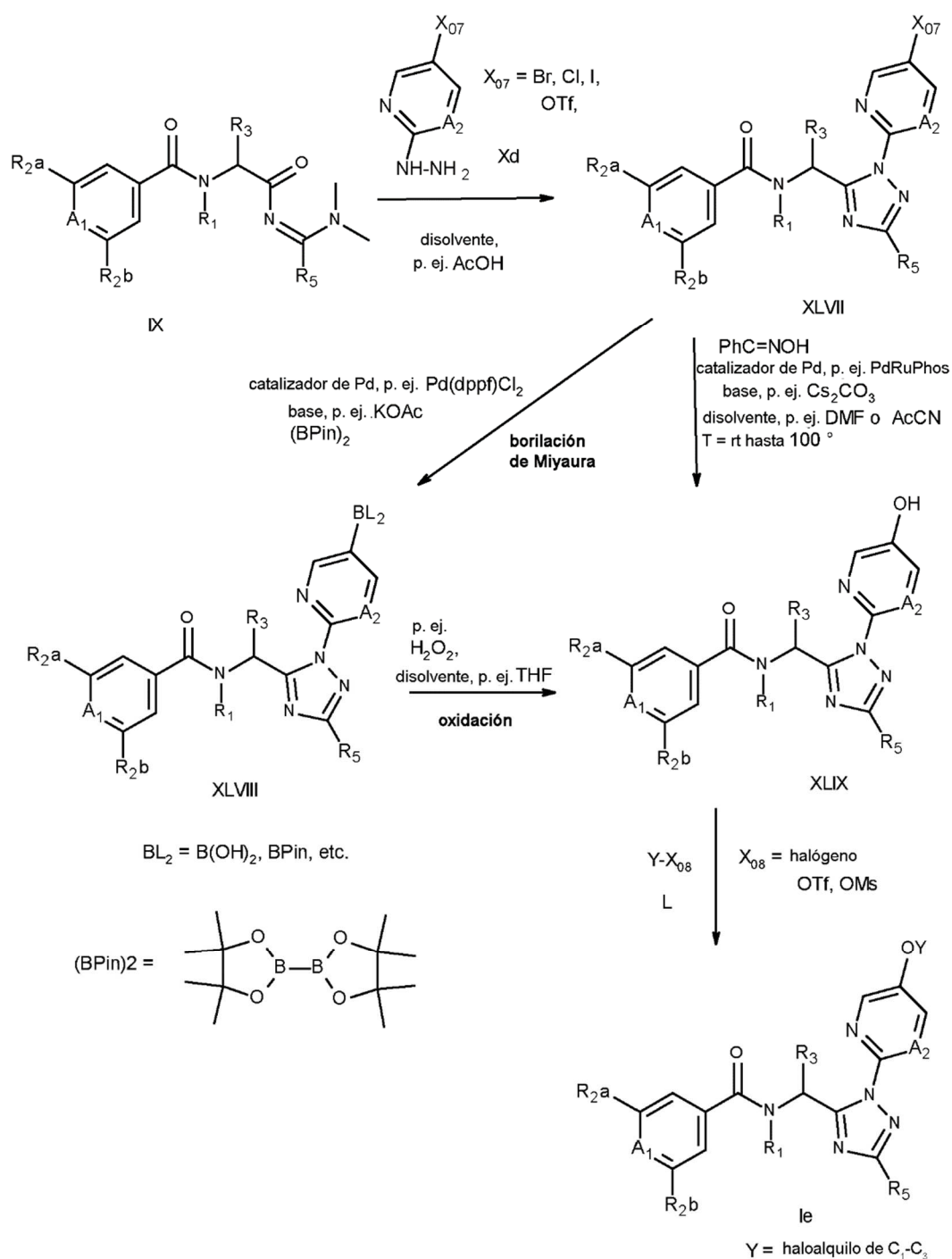
Esquema 16



Otro método más para preparar productos intermedios de fórmula IIa se describe en el Esquema 16. En consecuencia, los compuestos de fórmula XLV en la que X₀₆ es cloro, bromo o yodo se tratan con compuestos de fórmula XVI en la que R_{4a} y A₂ se definen como antes y X₀₅ es un grupo saliente, por ejemplo halógeno o metilsulfona, en presencia de una base, preferiblemente NaH en un disolvente aprótico, por ejemplo DMF o DMPU para producir compuestos de fórmula general XLVI (según química Ber. 1967, 100, 2250). La bromación bencílica posterior de compuestos de fórmula XLVI en condiciones conocidas (análogo al documento US4295876, páginas 14-15) proporciona el compuesto de fórmula XXIa en la que R_{4a}, X₀₆, y A₂ se definen como antes. Finalmente, la reacción de compuestos de fórmula XXIa con amoníaco (véase por ejemplo el documento WO2017/192385, página 30) o aminas (análogo al documento WO20081017932, página 53) de fórmula V en la que R₁ se define como antes, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas, da compuestos de fórmula IIa.

Otro método más para preparar compuestos finales de fórmula IIa se describe en el Esquema 17.

Esquema 17:



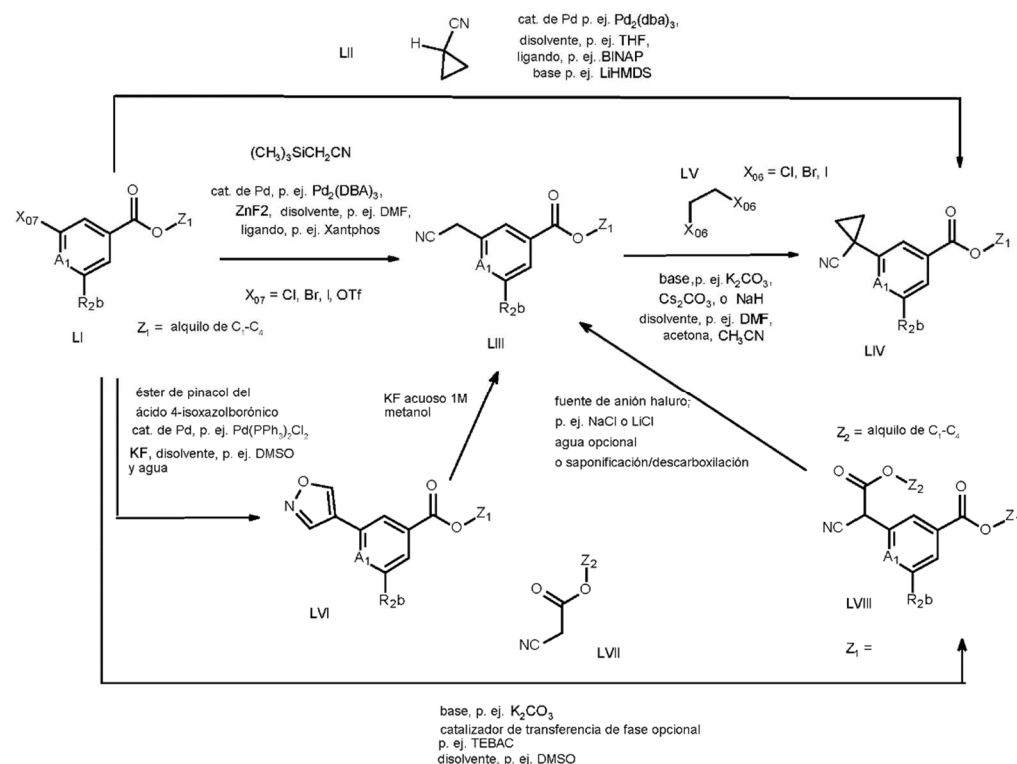
En consecuencia, los compuestos de fórmula 1e en la que R₁, R₃, R_{2a}, R_{2b}, R₅, A₁ y A₂ son como se definen antes, e Y es haloalquilo de C₁-C₃, se puede preparar a partir de compuestos de fórmula XLIX, tratándolos con reactivos alquilantes de fórmula general L en la que X₀₈ es preferiblemente un grupo saliente tal como Cl, Br, F, I, OSO₂CF₃, o OSO₂CH₃, e Y es haloalquilo de C₁-C₃, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, K₂CO₃, o Cs₂CO₃, en un disolvente inerte tal como THF, DMF o acetonitrilo, para dar compuestos de fórmula 1e. Tales reacciones de alquilación son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula XLIX se pueden obtener por borilación de Miyaura de compuestos de fórmula XLVII, seguido de oxidación del intermedio de fórmula XLVIII. El intermedio de fórmula XLVIII, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, A₁, A₂ se definen como en la fórmula I, y BL₂ representa un derivado de ácido borónico, preferiblemente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, se puede obtener por tratamiento de compuestos de fórmula XLVII en la que X₀₇ es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OTf, y R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₅, A₁, y A₂ son como se definen en la fórmula I; en una reacción catalizada por paladio con bispinacol diborano (BPin)₂. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico, en presencia de una base, preferentemente una base débil, tal como acetato de potasio, y Pd(dppf)Cl₂ como un catalizador común para este tipo de reacción. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El intermedio obtenido de

fórmula XLVIII se puede convertir en compuestos de fórmula XLIX mediante tratamiento con un reactivo oxidante, preferiblemente peróxido de hidrógeno o su complejo de urea. Los compuestos de fórmula XLVII también se pueden convertir en compuestos de fórmula XLIX por reacción con (E)-benzaldehído oxima en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo o DMF, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o cesio, opcionalmente en presencia de un catalizador de paladio tal como RockPhos-G3-paladaciclo metanosulfonato de ((2-Di-*tert*-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II)) a temperaturas entre 25-100°C. Tales reacciones son conocidas en la bibliografía, y se han descrito, por ejemplo, en Ang. Chem. Int. Ed. 56, (16) 4478-4482, 2017. Los compuestos de fórmula XLIX así obtenidos se convierten en compuestos de fórmula I mediante métodos de alquilación bien conocidos por los expertos en la técnica y ya descritos anteriormente.

Finalmente, en el Esquema 18 se describe un método para preparar otros intermedios de éster de ácido isonicotínico de fórmula general LIV.

Por consiguiente, para el caso especial de los compuestos de fórmula I en la que R_{2a} es ciclopropilo sustituido por ciano (representado por compuestos de fórmula LI y LIV), los compuestos se pueden preparar mediante los métodos que se muestran en el Esquema 18.

Esquema 18

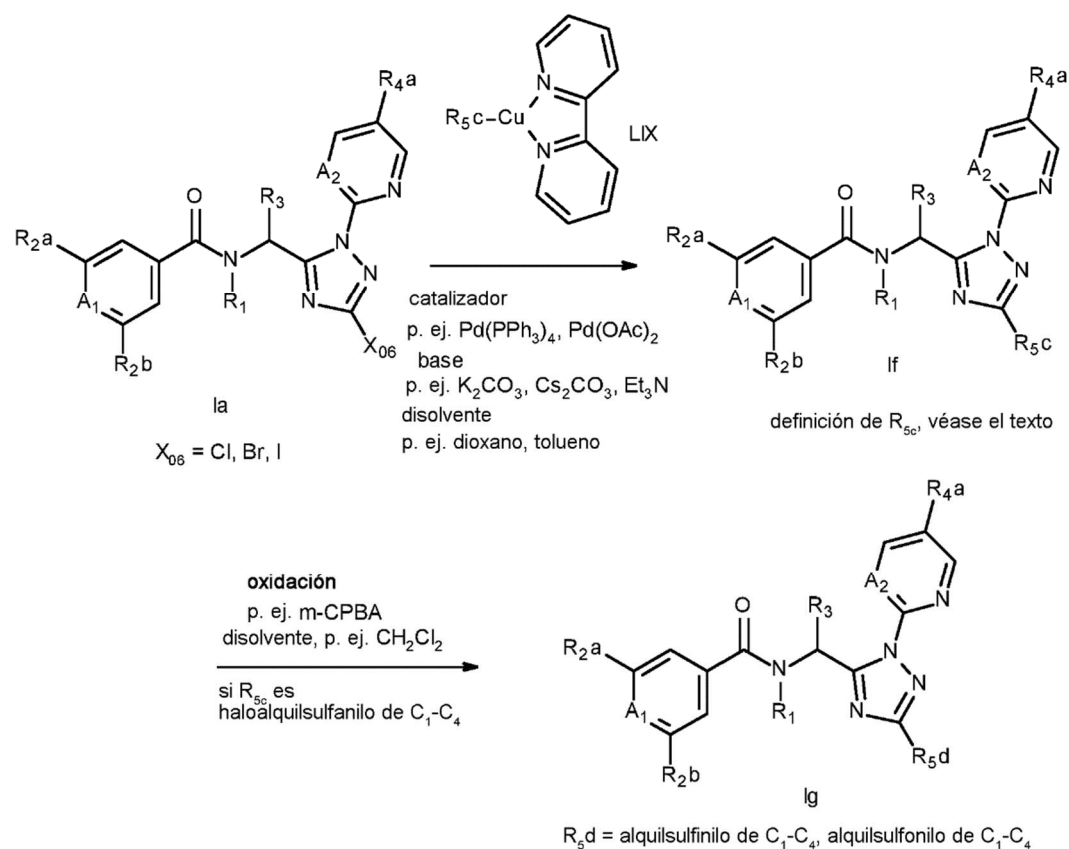


El tratamiento de compuestos de fórmula LI, en la que R_{2b} y A₁ son como se describen en la fórmula I anterior, y en la que X₀₇ es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno o un sulfonato, preferiblemente cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato, y Z₁ es alquilo de C₁-C₄, con trimetilsilil-acetonitrilo TMS-CN, en presencia de fluoruro de zinc (II) (ZnF₂), y un catalizador de paladio (0) como el aducto de tris (dibencilidenacetona)di-paladio (0)-cloroformo (Pd₂(dba)₃), con un ligando, por ejemplo Xantphos, en un disolvente inerte, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) a temperaturas entre 100-180°C, opcionalmente bajo calentamiento por microondas, conduce a compuestos de fórmula LIII, en la que R_{2b}, Z₁, y A₁ son como se describen antes. Dicha química se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo en Org. Lett. 16(24), 6314-6317, 2014. Alternativamente, la reacción de compuestos de fórmula LI, con ácido 4-isoxazolborónico o éster de pinacol de ácido 4-isoxazolborónico, en presencia de fluoruro de potasio KF, y un catalizador de paladio tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) Pd(PPh₃)₂Cl₂, en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido DMSO, opcionalmente en mezcla con agua, a temperaturas entre 40-150°C, opcionalmente bajo calentamiento por microondas, conduce a compuestos de fórmula LVI, en la que R_{2b}, Z₁ y A₁ son como se describen en la fórmula I anterior. La reacción de compuestos de fórmula LVI con fluoruro de potasio acuoso KF (concentración entre 0,5 y 3 M, preferiblemente 1 M), en un disolvente inerte, tal como dimetilsulfóxido DMSO o metanol, a temperaturas entre 20 y 150°C, opcionalmente con calentamiento por microondas, conduce a compuestos de fórmula LIII, en la que R_{2b}, Z₁ y A₁ son como se describen antes. Dicha química se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo en J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 6948-6951.

Los compuestos de fórmula LIII, en la que R_{2b} , Z_1 y A_1 son como se describen en la fórmula I anterior, se pueden tratar adicionalmente con compuestos de fórmula LV, en la que X_{06} es un grupo saliente tal como un halógeno (preferiblemente cloro, bromo o yodo), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio K_2CO_3 , o carbonato de cesio Cs_2CO_3 , en un disolvente inerte tal como N,N-dimetilformamida (DMF), acetona o acetonitrilo, a temperaturas entre 0-120°C, para dar compuestos de fórmula LIV en la que R_{2b} , Z_1 y A_1 son como se describen en la fórmula I anterior. Alternativamente, los compuestos de fórmula LIV se pueden preparar directamente a partir de compuestos de fórmula LI por tratamiento con compuestos de fórmula LII, en presencia de un catalizador tal como $Pd_2(dba)_3$, con un ligando, tal como BINAP, una base fuerte tal como hexametildisilazano de litio LiHMDS, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano THF, a temperaturas entre 30-80°C. Tal química se ha descrito en, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 127(45), 15824-15832, 2005. Otro método más para preparar compuestos de fórmula LIV a partir de compuestos de fórmula LI se muestra en el Esquema 18. La reacción de compuestos de fórmula LI, en la que R_{2b} , Z_1 y A_1 son como se describen en la fórmula I anterior, y en la que X_{07} es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno o un sulfonato, preferiblemente cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato, con reactivos de fórmula LVI, en la que Z_2 es alquilo de C_1 - C_4 , en presencia de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruro de sodio, metóxido o etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, opcionalmente con catálisis de paladio (por ejemplo que implica $Pd(PPh_3)_2Cl_2$), o de cobre (por ejemplo que implica CuI), en un disolvente apropiado como por ejemplo tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona NMP o dimetilsulfóxido (DMSO), opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase PTC, como por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de trietilbencilamonio TEBAC, a temperaturas entre temperatura ambiente y 180°C, da compuestos de fórmula LVIII, en la que R_{2b} , Z_1 , Z_2 y A_1 son como se describen antes. Los compuestos de fórmula LVIII se pueden descarboxilar usando condiciones tales como calentamiento en DMSO húmedo opcionalmente en presencia de litio o cloruro de sodio a temperaturas entre 50°C y 180°C. Se ha descrito una química similar en, por ejemplo, Synthesis 2010, No. 19, 3332-3338.

Otro método para preparar compuestos de fórmula If, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , R_{5c} , A_1 , y A_2 , se describe en el Esquema 19.

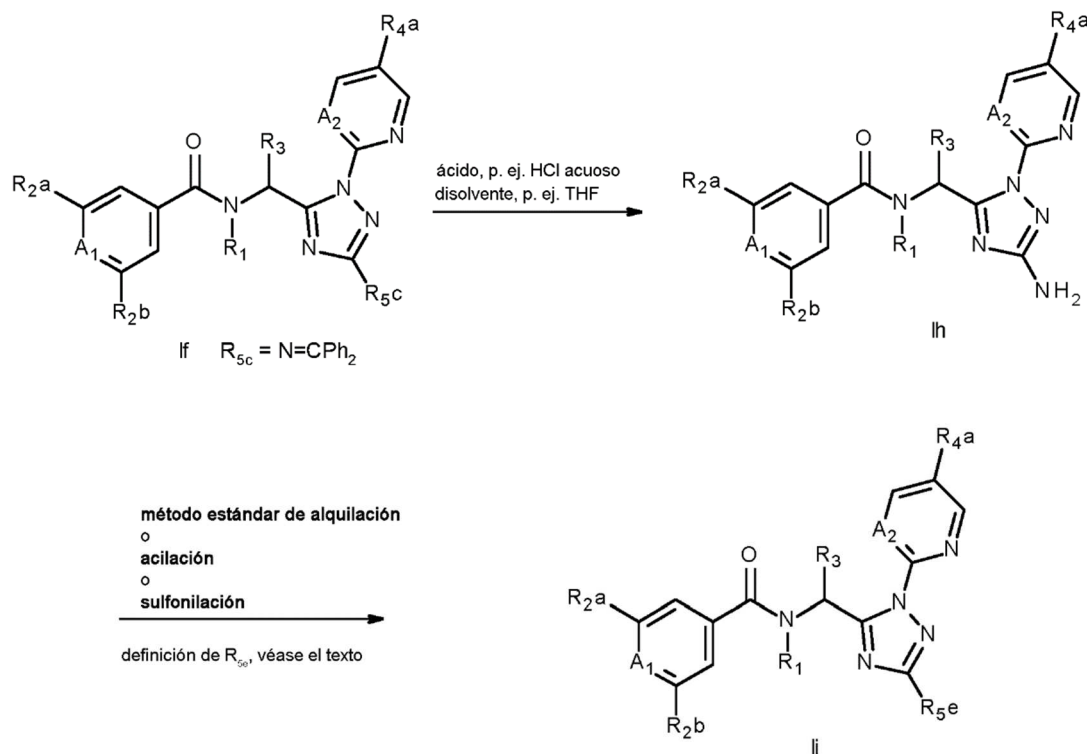
Esquema 19:



Los compuestos de fórmula If, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y R_{5c} es difenilmetanimina, haloalquilsulfenilo de C_1 - C_4 , halocicloalquilo de C_3 - C_4 , haloalqueno de C_2 - C_6 , se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula Ia, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , A_2 y X_{06} se describen antes, y compuestos de fórmula LIX en la que R_{5c} se describe antes (véase también el Esquema 6). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un

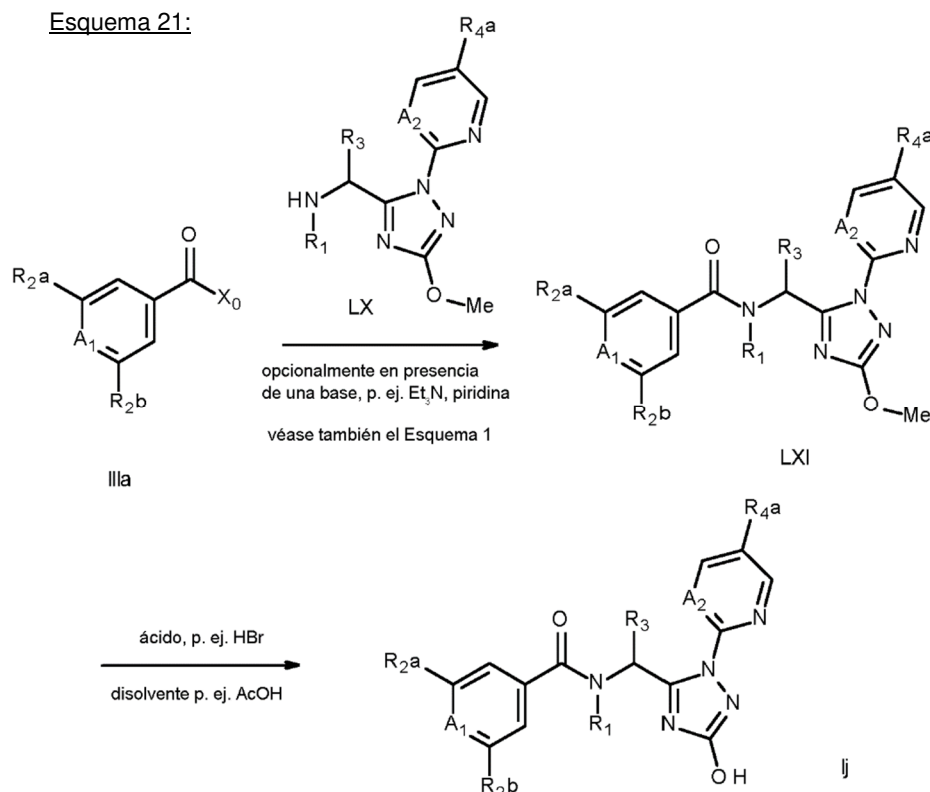
catalizador de paladio, por ejemplo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente adecuado, tal como dioxano o tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o de cesio, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en *Angew. Chem.* 2011, 50, 7312. En el caso de R_{5c} es haloalquilsulfonilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, los compuestos de fórmula If pueden ser oxidados por agentes oxidantes tales como *m*-CPBA generalmente al calentar a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, para dar compuestos Ig en los que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y R_{5d} es haloalquilsulfonilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilsulfonilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO2010063063.

Esquema 20:



- Los compuestos de fórmula Ii, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y R_{5e} es (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)amino, (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)sulfonilamino, (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)sulfonil(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)amino, (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)C(O)(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)N o (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)C(O)NH, se pueden preparar mediante métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica.
- Los compuestos de fórmula Ih en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 y A_2 se definen como antes, se pueden preparar por transformación de compuestos de fórmula If, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes, y R_{5c} es difenilmetanimina. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como THF, en presencia de un ácido, tal como cloruro de hidrógeno o ácido cítrico, normalmente calentando a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C , preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO2018067432 o en *Eur.J. Med.Chem.* 2018, 144, 151-163.

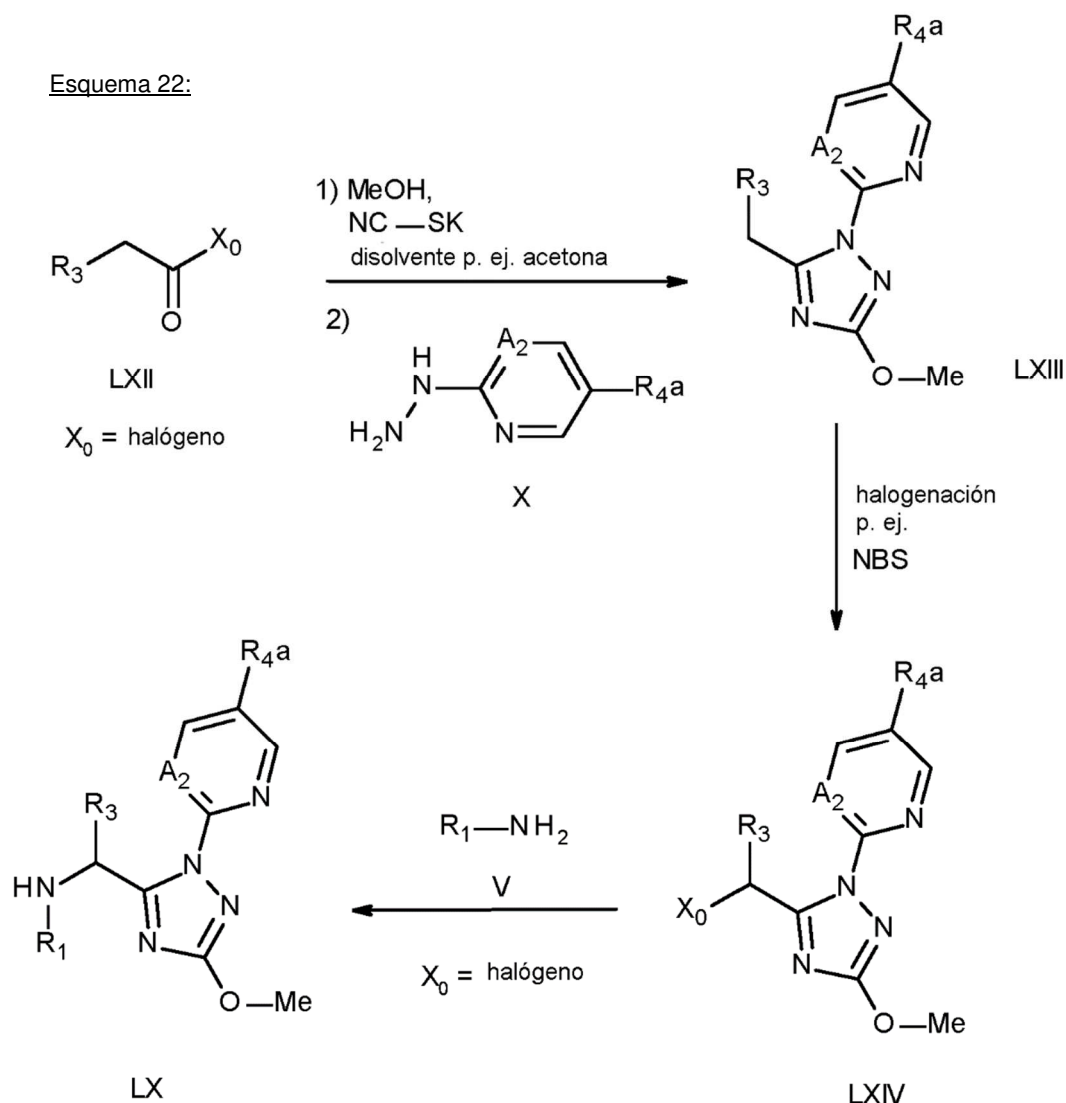
Esquema 21:



Los compuestos de fórmula Ij, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃ y R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes, se pueden preparar por reacción del compuesto LXI, en el que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃ y R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes, con un ácido tal como por ejemplo HBr, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, ácido acético, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento WO2017090743. Los compuestos de fórmula LXI, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula LX, en la que R₁, R₃, R_{4a} y A₂ se definen como antes y compuestos de fórmula IIIa, en la que A₁, R_{2a}, R_{2b} y X₀ se definen como antes (véase también el Esquema 1), en disolventes inertes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, piridina, DMF, acetonitrilo, CH₂Cl₂ o THF, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o piridina, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C.

Los intermedios de fórmula LX, en la que R₁, R₃, R_{4a} y A₂ se definen como antes, se pueden preparar mediante el procedimiento que se muestra en el Esquema 22.

Esquema 22:

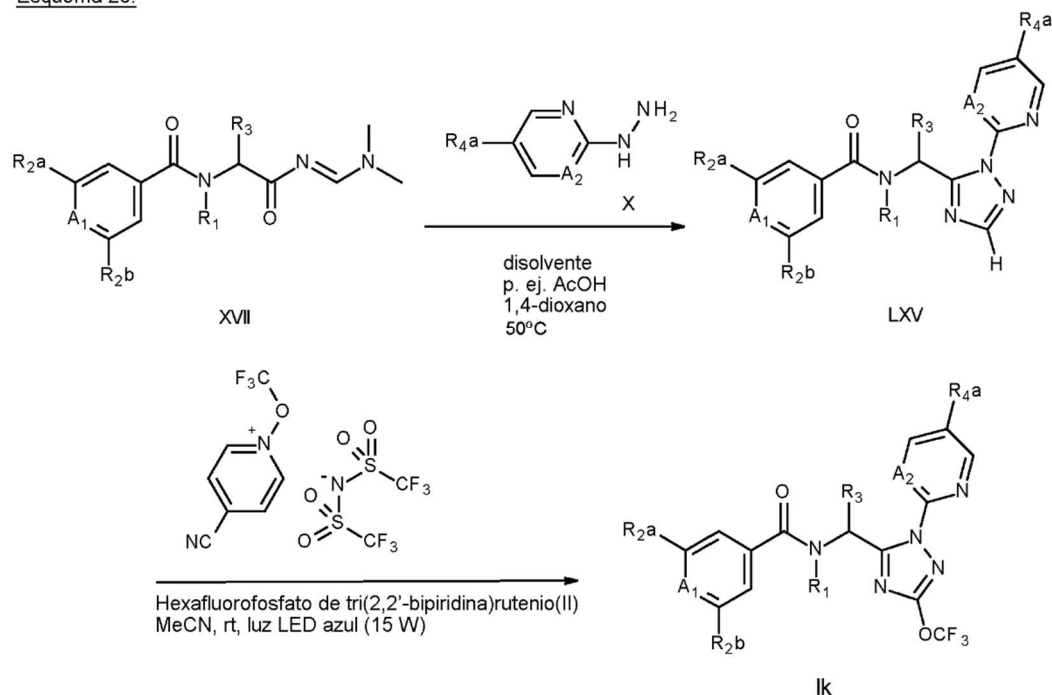


Por ejemplo, los compuestos de fórmula LX, en la que R_1 , R_3 , R_{4a} , y A_2 se definen como antes, se pueden preparar por reacción entre compuestos de fórmula LXIV, en la que R_3 , R_{4a} , y A_2 se definen como antes y X_0 es halógeno con compuestos de fórmula V, en la que R_1 se define en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, acetonitrilo o dioxano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de sodio, potasio o cesio (o hidrogenocarbonato de sodio o potasio), normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas.

Los compuestos de fórmula LXIV, en la que R_3 , R_{4a} , A_2 , y X_0 se definen como antes, se pueden preparar mediante halogenación de compuestos de fórmula LXIII, en la que R_3 , R_{4a} , y A_2 se definen como antes, con un agente halogenante tal como, por ejemplo, *N*-bromo-succinimida en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, CH_2Cl_2 , en presencia de un activador adecuado, tal como peróxido de benzoilo, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente bajo lámpara de luz blanca (230V). Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en el documento DE1962429.

Los compuestos de fórmula LXIII, en la que R_3 , R_{4a} , y A_2 se definen como antes, se pueden preparar en dos etapas por reacción entre compuestos de fórmula LXII en la que, R_3 se define como antes y X_0 es un halógeno tal como por ejemplo bromo, cloro o yodo, y tiocianato de potasio y metanol en un disolvente adecuado tal como acetona usualmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción. El intermedio resultante se involucra después en una segunda etapa con compuestos de fórmula X en la que R_{4a} y A_2 se definen como antes, en disolventes adecuados tales como por ejemplo etanol, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de reacción para dar compuestos de fórmula LXIII.

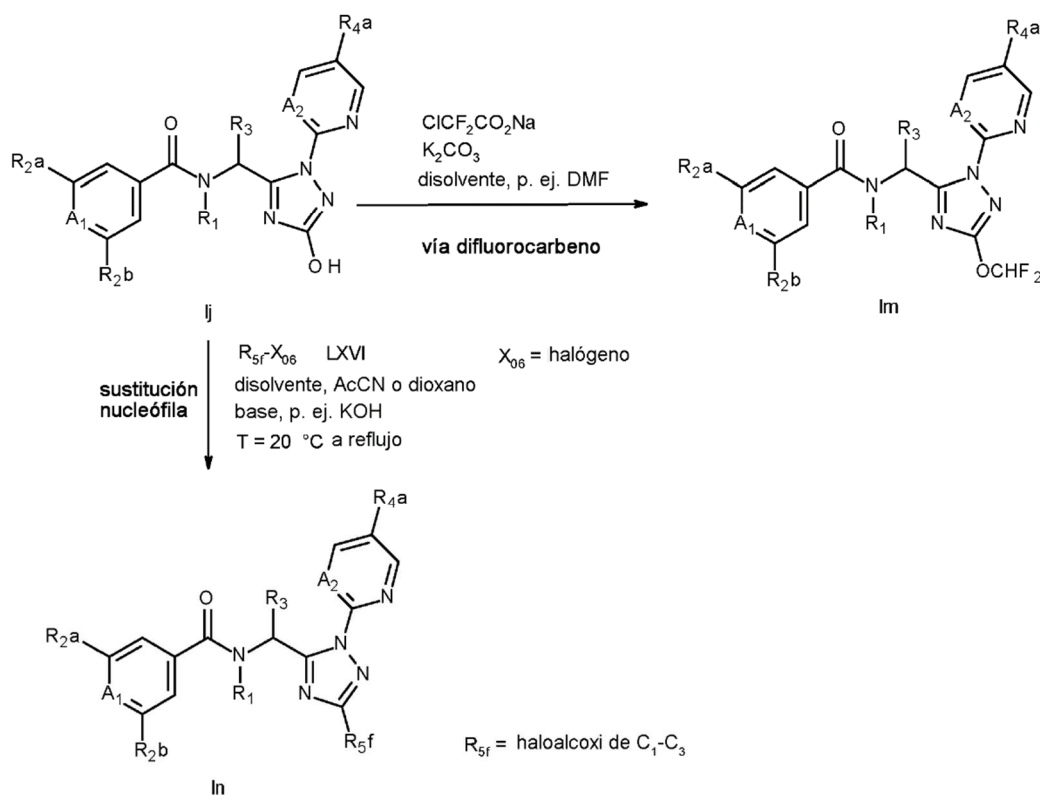
Esquema 23.



Según el Esquema 23, los compuestos de fórmula **Ik**, en los que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 se definen como antes se pueden preparar mediante el tratamiento de los compuestos **LXV** en los que, R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} se definen como antes en un disolvente inerte como acetonitrilo, con un catalizador fotorredox, tal como hexafluorofosfato de tris(2,2'-bipiridina)rutenio(II), bajo irradiación de luz LED azul (15 W) y en presencia de un reactivo de transferencia de trifluorofluorometoxi, tal como 1-(trifluorometoxi)piridina-4-carbonitrilo; 1,1,1-trifluoro-N(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida. Tales reacciones se llevan a cabo a 20°C y se han descrito en la bibliografía, por ejemplo, en Ang. Chem., 2018, 57 (42), 13784-13789.

Los compuestos de fórmula **LXV**, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_{4a} , A_1 , y A_2 son como se definen en la fórmula I, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula **XVII**, en la que R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , y A_1 se definen en la fórmula I, y los compuestos de fórmula **X**, en los que A_2 y R_{4a} se definen en la fórmula I, en disolventes adecuados que pueden incluir, por ejemplo, una mezcla de ácido acético y 1,4-dioxano, normalmente al calentar a temperaturas entre temperatura ambiente y 120°C, preferiblemente a 40°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, opcionalmente en condiciones de calentamiento por microondas. Tales procedimientos se han descrito previamente, por ejemplo, en Tetraedron 2017, 73, 750.

Esquema 24:



Según el Esquema 24, los compuestos de fórmula Im en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula Ij en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes, por tratamiento con una fuente de difluorocarbeno, por ejemplo ClCF₂CO₂Na o CF₂SO₂OCHF₂ en presencia de una base como KOH o carbonato de potasio, y similares, en un disolvente inerte a temperaturas entre 20-80°C. Tales procedimientos se han descrito, por ejemplo, en J. Fluor. Chem. 2017, 203, 155, y el documento US2013/0225552, página 128, y Org. Process Res. Dev., 2011, 15, 721.

Los compuestos de fórmula Ij, en la que R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃ y R_{4a}, A₁, y A₂ se definen como antes pueden haloalquilarse con compuestos de fórmula LXVI en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio o potasio, en un disolvente tal como acetonitrilo o DMF a temperaturas entre 20-80°C para proporcionar compuestos de fórmula Im; en la que X₀₆ representa un halógeno tal como Cl, Br, I; y R_{5f} es haloalcoxi de C₁-C₃. Tales reacciones son bien conocidas por los expertos en la técnica y se han dado a conocer, por ejemplo, véase, por ejemplo, Med. Chem. Letts., 2017, 8(5), p543-548 y Bio. Med. Chem. Letts., 2017, 27(11), 2420-2423.

Dependiendo del procedimiento o de las condiciones de reacción, los reactivos pueden reaccionar en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, hidruros de metales alcalinos o alcalino-térreos, amidas de metales alcalinos o alcalino-térreos, alcóxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, acetatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, dialquilamidas de metales alcalinos o alcalino-térreos, o alquilsililamidas de metales alcalinos o alcalino-térreos, alquilaminas, alquilendiaminas, cicloalquilaminas saturadas o insaturadas libres o N-alquiladas, heterociclos básicos, hidróxidos de amonio, y aminas carbocíclicas. Ejemplos que pueden mencionarse son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, metóxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, terc-butoxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruro de calcio, trietilamina, diisopropiletilamina, trietilendiamina, ciclohexilamina, N-ciclohexil-N,N-dimetilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, quinuclidina, N-metilmorfolina, hidróxido de benciltrimetilamonio, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los reactantes pueden hacerse reaccionar entre sí como tales, es decir, sin añadir un disolvente o diluyente. En la mayor parte de los casos, sin embargo, es ventajoso añadir un disolvente o diluyente inerte o una mezcla de los mismos. 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.

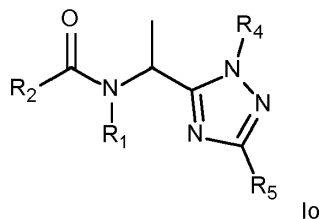
Las reacciones se llevan a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente +140°C, preferiblemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente +100°C, en muchos casos en el intervalo entre la temperatura ambiente y aproximadamente +80°C.

- 5 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 una etapa de reacción reemplazar sólo un sustituyente por otro sustituyente de acuerdo con la invención, o varios sustituyentes pueden ser reemplazados por otros sustituyentes de acuerdo con la invención en la misma etapa de reacción.
- 10 Las sales de compuestos de fórmula I se pueden preparar de una manera conocida *per se*. Por lo tanto, por ejemplo, se obtienen sales por adición de ácidos de los compuestos de fórmula I mediante tratamiento con un ácido adecuado o un reactivo intercambiador iónico y se obtienen sales con bases mediante tratamiento con una base adecuada o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.
- 15 Sales de compuestos de fórmula I pueden convertirse de la manera habitual en los compuestos I libres, sales por adición de ácidos, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto básico adecuado o con un reactivo intercambiador de iones y sales con bases, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado o con un reactivo intercambiador de iones adecuado.
- 20 Sales de compuestos de fórmula I pueden convertirse de una manera conocida *per se* en otras sales de compuestos de fórmula I, sales por adición de ácido, por ejemplo, en otras sales por adición de ácidos, por ejemplo mediante el tratamiento de una sal de ácido inorgánico, tal como hidrócloruro, con una sal de 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 se forma, por ejemplo, cloruro de plata, es insoluble y, por lo tanto, precipita de la mezcla de reacción.
- 25 Dependiendo del procedimiento o de las condiciones de reacción, los compuestos de fórmula I, que tienen propiedades formadoras de sales, se pueden obtener en forma libre o en forma de sales.
- 30 Los compuestos de fórmula I y, cuando sea apropiado, los tautómeros de los mismos, en cada caso en forma libre o en forma de sal, 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 antípodas y/o diastereómeros, o como mezclas de isómeros, como mezclas de enantiómeros, por ejemplo, racematos, mezclas de diastereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número, de la configuración absoluta y relativa de átomos de carbono asimétricos que se producen en el molécula y/o dependiendo de la configuración de los dobles enlaces no aromáticos que se producen en la molécula; la invención se refiere a los isómeros puros y también a todas las mezclas de isómeros que son posibles y deben entenderse en cada caso en este sentido más arriba y más adelante en esta memoria, incluso cuando los detalles estereoquímicos no se mencionen específicamente en cada caso.
- 35 Mezclas de diastereómeros o mezclas de racemato de compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal, que se pueden obtener dependiendo de qué materiales de partida y procedimientos se hayan elegido, se pueden separar de manera conocida en los diastereómeros o racematos puros en base a Las diferencias físico-químicas de los componentes, por ejemplo por cristalización fraccionada, destilación y/o cromatografía.
- 40 Mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de manera similar pueden resolverse en las antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en acetil celulosa, 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, en que solo un enantiómero está complejado, o por conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo alcanfor, ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo, por cristalización fraccionada basada en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereómeros, de los cuales el enantiómero deseado puede liberarse mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes de carácter básico.
- 45 Mezclas de enantiómeros, tales como racematos, que pueden obtenerse de manera similar pueden resolverse en las antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, por cromatografía sobre adsorbentes quirales, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en acetil celulosa, 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, en que solo un enantiómero está complejado, o por conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo, haciendo reaccionar un racemato de producto final básico con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo alcanfor, ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y separando la mezcla de diastereoisómeros que se puede obtener de esta manera, por ejemplo, por cristalización fraccionada basada en sus diferentes solubilidades, para dar los diastereómeros, de los cuales el enantiómero deseado puede liberarse mediante la acción de agentes adecuados, por ejemplo, agentes de carácter básico.
- 50 Diastereómeros o enantiómeros puros se pueden obtener de acuerdo con la invención no solo separando mezclas de isómeros adecuadas, sino también mediante métodos generalmente conocidos de síntesis diastereoselectiva o enantioselectiva, por ejemplo llevando a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención con materiales de partida de una estereoquímica adecuada.
- 55 N-óxidos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con un agente oxidante adecuado, por ejemplo el aducto de H₂O₂/urea en presencia de un anhídrido de ácido, p. ej. anhídrido trifluoroacético. Oxidaciones de este tipo se conocen de la literatura, por ejemplo por J. Med. Chem., 32 (12), 2561-73, 1989 o el documento WO 2000/15615.
- 60
- 65

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

- 5 Los compuestos de fórmula I, y, en su caso, sus tautómeros, en cada caso en forma libre o en forma de sal, pueden, en su caso, obtenerse también en forma de hidratos y/o incluir otros disolventes, por ejemplo los que se hayan podido utilizar para la cristalización de compuestos que se presentan en forma sólida.

- 10 Los compuestos de fórmula I según las siguientes Tablas A-1 a A-297 se pueden preparar según los métodos descritos anteriormente. Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la invención, y muestran los compuestos preferidos de fórmula I en forma de un compuesto de fórmula lo.



- 15 La Tabla A-1 proporciona 14 compuestos A-1.001 a A-1.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z. Por ejemplo, A-1.002 es

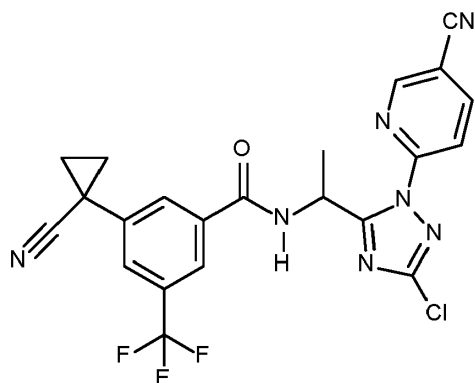
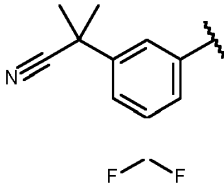
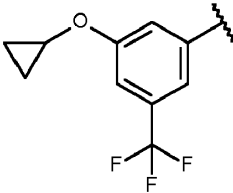
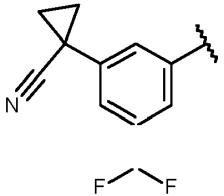
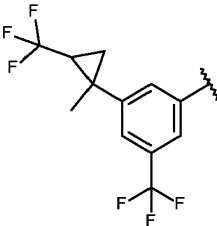
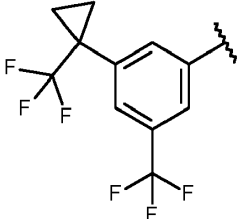
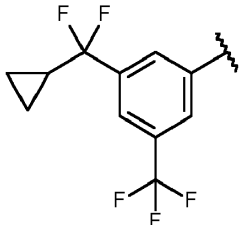
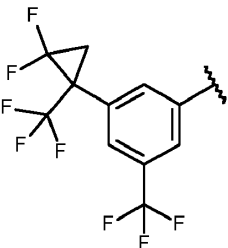
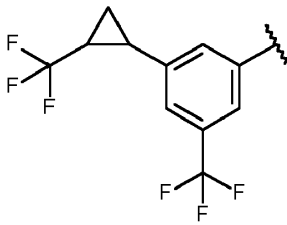
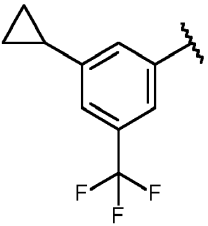
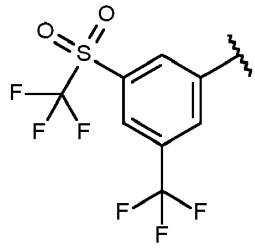
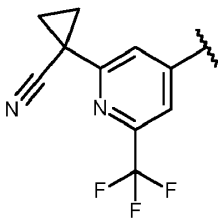
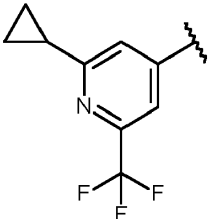


Tabla Z: Definiciones de sustituyentes de R₂:

Índice	R ₂	Índice	R ₂
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	

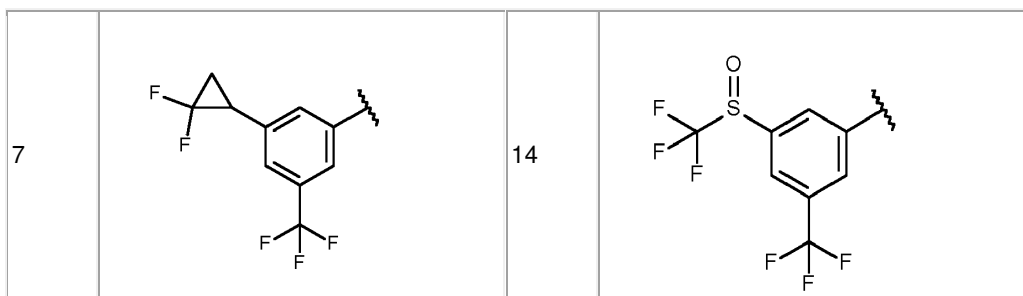


Tabla A-2 proporciona 14 compuestos A-2.001 a A-2.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

5 Tabla A-3 proporciona 14 compuestos A-3.001 a A-3.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-4 proporciona 14 compuestos A-4.001 a A-4.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

10 Tabla A-5 proporciona 14 compuestos A-5.001 a A-5.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

15 Tabla A-6 proporciona 14 compuestos A-6.001 a A-6.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-7 proporciona 14 compuestos A-7.001 a A-7.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

20 Tabla A-8 proporciona 14 compuestos A-8.001 a A-8.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-9 proporciona 14 compuestos A-9.001 a A-9.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

25 Tabla A-10 proporciona 14 compuestos A-10.001 a A-10.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(5-ciano-2-piridilo)], y R₂ es como se define en la tabla Z.

30 Tabla A-11 proporciona 14 compuestos A-11.001 a A-11.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-12 proporciona 14 compuestos A-12.001 a A-12.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

35 Tabla A-13 proporciona 14 compuestos A-13.001 a A-13.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-14 proporciona 14 compuestos A-14.001 a A-14.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

40 Tabla A-15 proporciona 14 compuestos A-15.001 a A-15.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

45 Tabla A-16 proporciona 14 compuestos A-16.001 a A-16.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-17 proporciona 14 compuestos A-17.001 a A-17.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

50 Tabla A-18 proporciona 14 compuestos A-18.001 a A-18.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-19 proporciona 14 compuestos A-19.001 a A-19.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(5-ciano-2-piridilo)], y R₂ es como se define en la tabla Z.

55

Tabla A-20 proporciona 14 compuestos A-20.001 a A-20.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-21 proporciona 14 compuestos A-21.001 a A-21.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-22 proporciona 14 compuestos A-22.001 a A-22.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-23 proporciona 14 compuestos A-23.001 a A-23.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-24 proporciona 14 compuestos A-24.001 a A-24.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-25 proporciona 14 compuestos A-25.001 a A-25.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-26 proporciona 14 compuestos A-26.001 a A-26.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-27 proporciona 14 compuestos A-27.001 a A-27.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-28 proporciona 14 compuestos A-28.001 a A-28.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-29 proporciona 14 compuestos A-29.001 a A-29.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-30 proporciona 14 compuestos A-30.001 a A-30.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-31 proporciona 14 compuestos A-31.001 a A-31.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-32 proporciona 14 compuestos A-32.001 a A-32.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-33 proporciona 14 compuestos A-33.001 a A-33.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-34 proporciona 14 compuestos A-34.001 a A-34.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-35 proporciona 14 compuestos A-35.001 a A-35.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-36 proporciona 14 compuestos A-36.001 a A-36.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-37 proporciona 14 compuestos A-37.001 a A-37.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-38 proporciona 14 compuestos A-38.001 a A-38.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-39 proporciona 14 compuestos A-39.001 a A-39.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-40 proporciona 14 compuestos A-40.001 a A-40.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-41 proporciona 14 compuestos A-41.001 a A-41.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-42 proporciona 14 compuestos A-42.001 a A-42.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-43 proporciona 14 compuestos A-43.001 a A-43.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-44 proporciona 14 compuestos A-44.001 a A-44.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-45 proporciona 14 compuestos A-45.001 a A-45.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-46 proporciona 14 compuestos A-46.001 a A-46.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-47 proporciona 14 compuestos A-47.001 a A-47.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-48 proporciona 14 compuestos A-48.001 a A-48.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-49 proporciona 14 compuestos A-49.001 a A-49.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-50 proporciona 14 compuestos A-50.001 a A-50.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-51 proporciona 14 compuestos A-51.001 a A-51.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-52 proporciona 14 compuestos A-52.001 a A-52.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-53 proporciona 14 compuestos A-53.001 a A-53.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-54 proporciona 14 compuestos A-54.001 a A-54.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-55 proporciona 14 compuestos A-55.001 a A-55.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-56 proporciona 14 compuestos A-56.001 a A-56.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-57 proporciona 14 compuestos A-57.001 a A-57.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-58 proporciona 14 compuestos A-58.001 a A-58.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-59 proporciona 14 compuestos A-59.001 a A-59.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-60 proporciona 14 compuestos A-60.001 a A-60.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-61 proporciona 14 compuestos A-61.001 a A-61.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-62 proporciona 14 compuestos A-62.001 a A-62.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-63 proporciona 14 compuestos A-63.001 a A-63.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-64 proporciona 14 compuestos A-64.001 a A-64.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-65 proporciona 14 compuestos A-65.001 a A-65.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-66 proporciona 14 compuestos A-66.001 a A-66.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-67 proporciona 14 compuestos A-67.001 a A-67.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-68 proporciona 14 compuestos A-68.001 a A-68.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-69 proporciona 14 compuestos A-69.001 a A-69.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-70 proporciona 14 compuestos A-70.001 a A-70.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-71 proporciona 14 compuestos A-71.001 a A-71.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-72 proporciona 14 compuestos A-72.001 a A-72.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-73 proporciona 14 compuestos A-73.001 a A-73.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-74 proporciona 14 compuestos A-74.001 a A-74.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-75 proporciona 14 compuestos A-75.001 a A-75.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-76 proporciona 14 compuestos A-76.001 a A-76.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-77 proporciona 14 compuestos A-77.001 a A-77.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-78 proporciona 14 compuestos A-78.001 a A-78.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-79 proporciona 14 compuestos A-79.001 a A-79.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-80 proporciona 14 compuestos A-80.001 a A-80.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-81 proporciona 14 compuestos A-81.001 a A-81.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-82 proporciona 14 compuestos A-82.001 a A-82.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-83 proporciona 14 compuestos A-83.001 a A-83.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-84 proporciona 14 compuestos A-84.001 a A-84.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-85 proporciona 14 compuestos A-85.001 a A-85.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-86 proporciona 14 compuestos A-86.001 a A-86.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

5 Tabla A-87 proporciona 14 compuestos A-87.001 a A-87.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-88 proporciona 14 compuestos A-88.001 a A-88.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

10 Tabla A-89 proporciona 14 compuestos A-89.001 a A-89.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-90 proporciona 14 compuestos A-90.001 a A-90.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

15 Tabla A-91 proporciona 14 compuestos A-91.001 a A-91.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

20 Tabla A-92 proporciona 14 compuestos A-92.001 a A-92.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-93 proporciona 14 compuestos A-93.001 a A-93.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

25 Tabla A-94 proporciona 14 compuestos A-94.001 a A-94.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-95 proporciona 14 compuestos A-95.001 a A-95.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

30 Tabla A-96 proporciona 14 compuestos A-96.001 a A-96.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

35 Tabla A-97 proporciona 14 compuestos A-97.001 a A-97.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-98 proporciona 14 compuestos A-98.001 a A-98.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

40 Tabla A-99 proporciona 14 compuestos A-99.001 a A-99.014 de fórmula lo en la que R₁ es H, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-100 proporciona 14 compuestos A-100.001 a A-100.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

45 Tabla A-101 proporciona 14 compuestos A-101.001 a A-101.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

50 Tabla A-102 proporciona 14 compuestos A-102.001 a A-102.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-103 proporciona 14 compuestos A-103.001 a A-103.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

55 Tabla A-104 proporciona 14 compuestos A-104.001 a A-104.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-105 proporciona 14 compuestos A-105.001 a A-105.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

60 Tabla A-106 proporciona 14 compuestos A-106.001 a A-106.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

65 Tabla A-107 proporciona 14 compuestos A-107.001 a A-107.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-108 proporciona 14 compuestos A-108.001 a A-108.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-109 proporciona 14 compuestos A-109.001 a A-109.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(5-ciano-2-piridilo)], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-110 proporciona 14 compuestos A-110.001 a A-110.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-111 proporciona 14 compuestos A-111.001 a A-111.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-112 proporciona 14 compuestos A-112.001 a A-112.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-113 proporciona 14 compuestos A-113.001 a A-113.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-114 proporciona 14 compuestos A-114.001 a A-114.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-115 proporciona 14 compuestos A-115.001 a A-115.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-116 proporciona 14 compuestos A-116.001 a A-116.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-117 proporciona 14 compuestos A-117.001 a A-117.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-118 proporciona 14 compuestos A-118.001 a A-118.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-119 proporciona 14 compuestos A-119.001 a A-119.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-120 proporciona 14 compuestos A-120.001 a A-120.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-121 proporciona 14 compuestos A-121.001 a A-121.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-122 proporciona 14 compuestos A-122.001 a A-122.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-123 proporciona 14 compuestos A-123.001 a A-123.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-124 proporciona 14 compuestos A-124.001 a A-124.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-125 proporciona 14 compuestos A-125.001 a A-125.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-126 proporciona 14 compuestos A-126.001 a A-126.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-127 proporciona 14 compuestos A-127.001 a A-127.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-128 proporciona 14 compuestos A-128.001 a A-128.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-129 proporciona 14 compuestos A-129.001 a A-129.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-130 proporciona 14 compuestos A-130.001 a A-130.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

5 Tabla A-131 proporciona 14 compuestos A-131.001 a A-131.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-132 proporciona 14 compuestos A-132.001 a A-132.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

10 Tabla A-133 proporciona 14 compuestos A-133.001 a A-133.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

15 Tabla A-134 proporciona 14 compuestos A-134.001 a A-134.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-135 proporciona 14 compuestos A-135.001 a A-135.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

20 Tabla A-136 proporciona 14 compuestos A-136.001 a A-136.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-137 proporciona 14 compuestos A-137.001 a A-137.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

25 Tabla A-138 proporciona 14 compuestos A-138.001 a A-138.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-139 proporciona 14 compuestos A-139.001 a A-139.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

30 Tabla A-140 proporciona 14 compuestos A-140.001 a A-140.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

35 Tabla A-141 proporciona 14 compuestos A-141.001 a A-141.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-142 proporciona 14 compuestos A-142.001 a A-142.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

40 Tabla A-143 proporciona 14 compuestos A-143.001 a A-143.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-144 proporciona 14 compuestos A-144.001 a A-144.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

45 Tabla A-145 proporciona 14 compuestos A-145.001 a A-145.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

50 Tabla A-146 proporciona 14 compuestos A-146.001 a A-146.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-147 proporciona 14 compuestos A-147.001 a A-147.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

55 Tabla A-148 proporciona 14 compuestos A-148.001 a A-148.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-149 proporciona 14 compuestos A-149.001 a A-149.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

60 Tabla A-150 proporciona 14 compuestos A-150.001 a A-150.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

65 Tabla A-151 proporciona 14 compuestos A-151.001 a A-151.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-152 proporciona 14 compuestos A-152.001 a A-152.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-153 proporciona 14 compuestos A-153.001 a A-153.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-154 proporciona 14 compuestos A-154.001 a A-154.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-155 proporciona 14 compuestos A-155.001 a A-155.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-156 proporciona 14 compuestos A-156.001 a A-156.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-157 proporciona 14 compuestos A-157.001 a A-157.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-158 proporciona 14 compuestos A-158.001 a A-158.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-159 proporciona 14 compuestos A-159.001 a A-159.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-160 proporciona 14 compuestos A-160.001 a A-160.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-161 proporciona 14 compuestos A-161.001 a A-161.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-162 proporciona 14 compuestos A-162.001 a A-162.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-163 proporciona 14 compuestos A-163.001 a A-163.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-164 proporciona 14 compuestos A-164.001 a A-164.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-165 proporciona 14 compuestos A-165.001 a A-165.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-166 proporciona 14 compuestos A-166.001 a A-166.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-167 proporciona 14 compuestos A-167.001 a A-167.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-168 proporciona 14 compuestos A-168.001 a A-168.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-169 proporciona 14 compuestos A-169.001 a A-169.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-170 proporciona 14 compuestos A-170.001 a A-170.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-171 proporciona 14 compuestos A-171.001 a A-171.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-172 proporciona 14 compuestos A-172.001 a A-172.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-173 proporciona 14 compuestos A-173.001 a A-173.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-174 proporciona 14 compuestos A-174.001 a A-174.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-175 proporciona 14 compuestos A-175.001 a A-175.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-176 proporciona 14 compuestos A-176.001 a A-176.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-177 proporciona 14 compuestos A-177.001 a A-177.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-178 proporciona 14 compuestos A-178.001 a A-178.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-179 proporciona 14 compuestos A-179.001 a A-179.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-180 proporciona 14 compuestos A-180.001 a A-180.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-181 proporciona 14 compuestos A-181.001 a A-181.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-182 proporciona 14 compuestos A-182.001 a A-182.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-183 proporciona 14 compuestos A-183.001 a A-183.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-184 proporciona 14 compuestos A-184.001 a A-184.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-185 proporciona 14 compuestos A-185.001 a A-185.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-186 proporciona 14 compuestos A-186.001 a A-186.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-187 proporciona 14 compuestos A-187.001 a A-187.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-188 proporciona 14 compuestos A-188.001 a A-188.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-189 proporciona 14 compuestos A-189.001 a A-189.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-190 proporciona 14 compuestos A-190.001 a A-190.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-191 proporciona 14 compuestos A-191.001 a A-191.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-192 proporciona 14 compuestos A-192.001 a A-192.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-193 proporciona 14 compuestos A-193.001 a A-193.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-194 proporciona 14 compuestos A-194.001 a A-194.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-195 proporciona 14 compuestos A-195.001 a A-195.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-196 proporciona 14 compuestos A-196.001 a A-196.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-197 proporciona 14 compuestos A-197.001 a A-197.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-198 proporciona 14 compuestos A-198.001 a A-198.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₃, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-199 proporciona 14 compuestos A-199.001 a A-199.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-200 proporciona 14 compuestos A-200.001 a A-200.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-201 proporciona 14 compuestos A-201.001 a A-201.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-202 proporciona 14 compuestos A-202.001 a A-202.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-203 proporciona 14 compuestos A-203.001 a A-203.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-204 proporciona 14 compuestos A-204.001 a A-204.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-205 proporciona 14 compuestos A-205.001 a A-205.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-206 proporciona 14 compuestos A-206.001 a A-206.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-207 proporciona 14 compuestos A-207.001 a A-207.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Cl, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-208 proporciona 14 compuestos A-208.001 a A-208.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-209 proporciona 14 compuestos A-209.001 a A-209.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-210 proporciona 14 compuestos A-210.001 a A-210.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-211 proporciona 14 compuestos A-211.001 a A-211.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-212 proporciona 14 compuestos A-212.001 a A-212.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-213 proporciona 14 compuestos A-213.001 a A-213.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-214 proporciona 14 compuestos A-214.001 a A-214.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-215 proporciona 14 compuestos A-215.001 a A-215.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-216 proporciona 14 compuestos A-216.001 a A-216.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es Br, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-217 proporciona 14 compuestos A-217.001 a A-217.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-218 proporciona 14 compuestos A-218.001 a A-218.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

5 Tabla A-219 proporciona 14 compuestos A-219.001 a A-219.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-220 proporciona 14 compuestos A-220.001 a A-220.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

10 Tabla A-221 proporciona 14 compuestos A-221.001 a A-221.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

15 Tabla A-222 proporciona 14 compuestos A-222.001 a A-222.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-223 proporciona 14 compuestos A-223.001 a A-223.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

20 Tabla A-224 proporciona 14 compuestos A-224.001 a A-224.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-225 proporciona 14 compuestos A-225.001 a A-225.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es I, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

25 Tabla A-226 proporciona 14 compuestos A-226.001 a A-226.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

30 Tabla A-227 proporciona 14 compuestos A-227.001 a A-227.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-228 proporciona 14 compuestos A-228.001 a A-228.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

35 Tabla A-229 proporciona 14 compuestos A-229.001 a A-229.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-230 proporciona 14 compuestos A-230.001 a A-230.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

40 Tabla A-231 proporciona 14 compuestos A-231.001 a A-231.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-232 proporciona 14 compuestos A-232.001 a A-232.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

45 Tabla A-233 proporciona 14 compuestos A-233.001 a A-233.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-234 proporciona 14 compuestos A-234.001 a A-234.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NH₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

50 Tabla A-235 proporciona 14 compuestos A-235.001 a A-235.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

55 Tabla A-236 proporciona 14 compuestos A-236.001 a A-236.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-237 proporciona 14 compuestos A-237.001 a A-237.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

60 Tabla A-238 proporciona 14 compuestos A-238.001 a A-238.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

65 Tabla A-239 proporciona 14 compuestos A-239.001 a A-239.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-240 proporciona 14 compuestos A-240.001 a A-240.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-241 proporciona 14 compuestos A-241.001 a A-241.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-242 proporciona 14 compuestos A-242.001 a A-242.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-243 proporciona 14 compuestos A-243.001 a A-243.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-244 proporciona 14 compuestos A-244.001 a A-244.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-245 proporciona 14 compuestos A-245.001 a A-245.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-246 proporciona 14 compuestos A-246.001 a A-246.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-247 proporciona 14 compuestos A-247.001 a A-247.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-248 proporciona 14 compuestos A-248.001 a A-248.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-249 proporciona 14 compuestos A-249.001 a A-249.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-250 proporciona 14 compuestos A-250.001 a A-250.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-251 proporciona 14 compuestos A-251.001 a A-251.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-252 proporciona 14 compuestos A-252.001 a A-252.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es N(CH₃)₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-253 proporciona 14 compuestos A-253.001 a A-253.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-254 proporciona 14 compuestos A-254.001 a A-254.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-255 proporciona 14 compuestos A-255.001 a A-255.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-256 proporciona 14 compuestos A-256.001 a A-256.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-257 proporciona 14 compuestos A-257.001 a A-257.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-258 proporciona 14 compuestos A-258.001 a A-258.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-259 proporciona 14 compuestos A-259.001 a A-259.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-260 proporciona 14 compuestos A-260.001 a A-260.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-261 proporciona 14 compuestos A-261.001 a A-261.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es NHCOCH₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-262 proporciona 14 compuestos A-262.001 a A-262.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-263 proporciona 14 compuestos A-263.001 a A-263.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-264 proporciona 14 compuestos A-264.001 a A-264.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-265 proporciona 14 compuestos A-265.001 a A-265.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-266 proporciona 14 compuestos A-266.001 a A-266.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-267 proporciona 14 compuestos A-267.001 a A-267.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-268 proporciona 14 compuestos A-268.001 a A-268.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-269 proporciona 14 compuestos A-269.001 a A-269.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-270 proporciona 14 compuestos A-270.001 a A-270.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-271 proporciona 14 compuestos A-271.001 a A-271.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-272 proporciona 14 compuestos A-272.001 a A-272.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-273 proporciona 14 compuestos A-273.001 a A-273.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-274 proporciona 14 compuestos A-274.001 a A-274.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-275 proporciona 14 compuestos A-275.001 a A-275.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-276 proporciona 14 compuestos A-276.001 a A-276.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-277 proporciona 14 compuestos A-277.001 a A-277.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-278 proporciona 14 compuestos A-278.001 a A-278.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-279 proporciona 14 compuestos A-279.001 a A-279.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-280 proporciona 14 compuestos A-280.001 a A-280.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-281 proporciona 14 compuestos A-281.001 a A-281.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-282 proporciona 14 compuestos A-282.001 a A-282.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-283 proporciona 14 compuestos A-283.001 a A-283.014 de fórmula lo en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-284 proporciona 14 compuestos A-284.001 a A-284.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-285 proporciona 14 compuestos A-285.001 a A-285.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-286 proporciona 14 compuestos A-286.001 a A-286.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-287 proporciona 14 compuestos A-287.001 a A-287.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-288 proporciona 14 compuestos A-288.001 a A-288.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CF₃, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-289 proporciona 14 compuestos A-289.001 a A-289.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es (5-ciano-2-piridilo), y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-290 proporciona 14 compuestos A-290.001 a A-290.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-291 proporciona 14 compuestos A-291.001 a A-291.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(trifluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-292 proporciona 14 compuestos A-292.001 a A-292.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-293 proporciona 14 compuestos A-293.001 a A-293.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

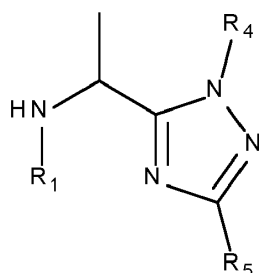
Tabla A-294 proporciona 14 compuestos A-294.001 a A-294.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-295 proporciona 14 compuestos A-295.001 a A-295.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-296 proporciona 14 compuestos A-296.001 a A-296.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)pirimidin-2-ilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

Tabla A-297 proporciona 14 compuestos A-297.001 a A-297.014 de fórmula I en la que R₁ es CH₂Cyp, R₅ es OCH₂CHF₂, R₄ es [5-(difluorometoxi)-2-piridilo], y R₂ es como se define en la tabla Z.

También están disponibles ciertos compuestos intermedios de la amina de fórmula IIa



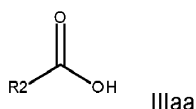
IIa,

algunos de los cuales son novedosos, en la que R₁, R₄ (correspondiente al anillo que contiene A₂ y R_{4a} como se define en la fórmula I) y R₅ son como se definen para la fórmula I.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula IIa son en los que R₁, R₄ y R₅ se definen en las Tablas A-1 a A-297.

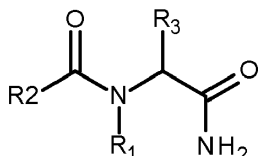
Además,

- los compuestos de fórmula IIIa están disponibles



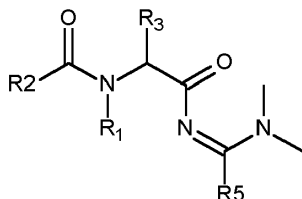
en la que R_2 corresponde al anillo que contiene A_1 , R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que $C(O)OH$ está unido en la posición para a A_1 . Ejemplos específicos de compuestos de fórmula IIIaa son en la que R_2 es como se define en la Tabla Z;

- los compuestos de fórmula VII-a están disponibles



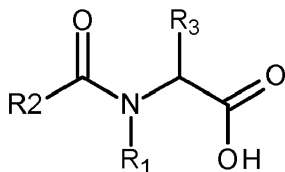
en la que R_2 corresponde al anillo que contiene A_1 , R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que $C(O)$ está unido en la posición para a A_1 ; y R_1 y R_3 son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula VII-a son en los que (i) R_3 es metilo, R_2 es uno de los sustituyentes definidos en la Tabla Z, y R_1 es hidrógeno; (ii) R_3 es metilo, R_2 es uno de los sustituyentes definidos en la Tabla Z, y R_1 es metilo, y (iii) R_3 es metilo, R_2 es uno de los sustituyentes definidos en la Tabla Z, y R_1 es $-CH_2Cyp$;

- los compuestos de fórmula IX-a están disponibles



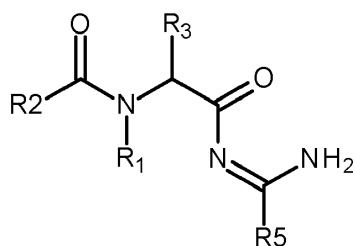
en la que R_2 corresponde al anillo que contiene A_1 , R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que $C(O)$ está unido en la posición para a A_1 ; y R_1 , R_3 y R_5 son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula IX-a son en los que R_3 es metilo, y R_1 , R_2 y R_5 son como se definen para cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

- los compuestos de fórmula XI-a están disponibles



en la que R_2 corresponde al anillo que contiene A_1 , R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que $C(O)$ está unido en la posición para a A_1 ; y R_1 y R_3 son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula IX-a son en los que R_3 es metilo, y R_1 y R_2 son como se definen para cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

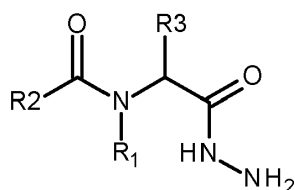
- los compuestos de fórmula XIII-a están disponibles



XIII-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está
unido en la posición para a A₁; y R₁, R₃ y R₅ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de
compuestos de fórmula XIII-a son en los que R₃ es metilo, y R₁, R₂ y R₅ son como se definen para
cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

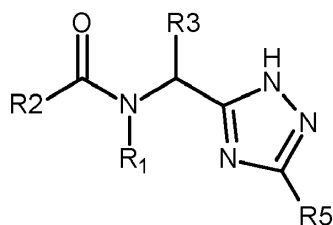
- los compuestos de fórmula XIV-a están disponibles



XIV-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está
unido en la posición para a A₁; y R₁ y R₃ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de
compuestos de fórmula IX-a son en los que R₃ es metilo, y R₁ y R₂ son como se definen para cualquier
compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

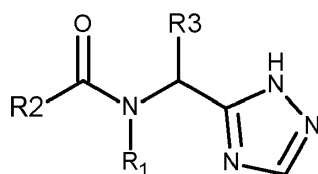
- los compuestos de fórmula XV-a están disponibles



XV-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está
unido en la posición para a A₁; y R₁, R₃ y R₅ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de
compuestos de fórmula XIII-a son en los que R₃ es metilo, y R₁, R₂ y R₅ son como se definen para
cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

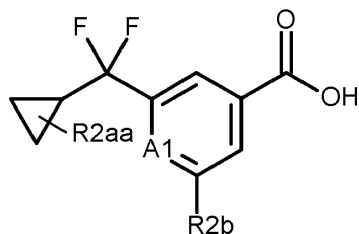
- los compuestos de fórmula XVII-a están disponibles



XVIII-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está unido en la posición para a A₁; y R₁ y R₃ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula IX-a son en los que R₃ es metilo, y R₁ y R₂ son como se definen para cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297;

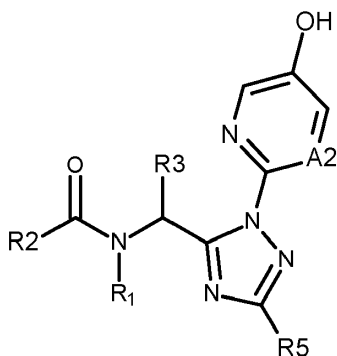
- los compuestos de fórmula XLIV están disponibles



XLIV

en la que R_{2b} y A₁ son como se definen en la fórmula I, y R_{2aa} es H, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano o halógeno. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula XLIV son en los que R_{2aa} es hidrógeno, A₁ es N o CH, y R_{2b} es CF₃;

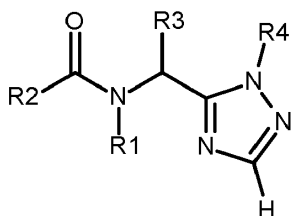
- los compuestos de fórmula XLIX-a están disponibles



XLIX-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está unido en la posición para a A₁; y R₁, R₃, R₅, y A₂ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula XLIX-a son en los que R₃ es metilo, y R₁, R₂ y R₅ son como se definen para cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297, y A₂ es N o CH;

- los compuestos de fórmula LXV-a están disponibles



LXV-a

en la que R₂ corresponde al anillo que contiene A₁, R_{2a} y R_{2b} como se definen en la fórmula I, en la que C(O) está unido en la posición para a A₁; R₄ corresponde al anillo que contiene A₂ y R_{4a} como se definen en la fórmula I; y R₁ y R₃ son como se definen en la fórmula I. Ejemplos específicos de compuestos de fórmula LXV-a son en los que R₃ es metilo, y R₁, R₂ y R₄ son como se definen para cualquier compuesto en las Tablas A-1 a A-297.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención son ingredientes activos valiosos preventiva y/o curativamente en el campo del control de plagas, incluso a dosis bajas de aplicación, que tienen un espectro biocida muy favorable y son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas. Los ingredientes activos de

acuerdo con la invención actúan contra todas las fases de desarrollo o individuales de plagas de animales normalmente sensibles, pero también resistentes, tales como insectos o representantes del orden Acarina. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes activos de acuerdo con la invención puede manifestarse directamente, es decir, en la destrucción de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o solo después de que haya transcurrido un tiempo, por ejemplo durante la ecdisis, o indirectamente, por ejemplo, en una tasa de oviposición y/o incubación reducida.

Son ejemplos de las plagas de animales mencionadas anteriormente:

del orden *Acarina*, por ejemplo,

Acalitus spp, Aculus spp, Acaricalus spp, Aceria spp, Acarus siro, Amblyomma spp., Argas spp., Boophilus spp., Brevipalpus spp., Bryobia spp, Calipitimerus spp., Chorioptes spp., Dermanyssus gallinae, Dermatophagoides spp, Eotetranychus spp, Eriophyes spp., Hemitarsonemus spp, Hyalomma spp., Ixodes spp., Olygonychus spp, Ornithodoros spp., Polyphagotarsonus latus, Panonychus spp., Phyllocoptruta oleivora, Phytionemus spp, Polyphagotarsonemus spp, Psoroptes spp., Rhipicephalus spp., Rhizoglyphus spp., Sarcoptes spp., Steneotarsonemus spp, Tarsonemus spp. y Tetranychus spp.;

del orden *Anoplura*, por ejemplo,

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

del orden *Coleoptera*, por ejemplo,

Agriotes spp., Amphimallon majale, Anomala orientalis, Anthonomus spp., Aphodius spp, Astylus atomaculatus, Ataenius spp, Atomaria linearis, Chaetocnema tibialis, Cerotoma spp, Conoderus spp, Cosmopolites spp., Cotinis nitida, Curculio spp., Cyclocephala spp, Dermestes spp., Diabrotica spp., Diloboderus abderus, Epilachna spp., Eremnus spp., Heteronychus arator, Hypothenemus hampei, Lagria vilosa, Leptinotarsa decemlineata, Lissorhoptrus spp., Liogenys spp, Maecolaspis spp, Maladera castanea, Megascelis spp, Meligethes aeneus, Melolontha spp., Myochrous armatus, Orycaephilus spp., Otiorhynchus spp., Phyllophaga spp, Phlyctinus spp., Popillia spp., Psylliodes spp., Rhyssomatus aubtilis, Rhizopertha spp., Scarabeidae, Sitophilus spp., Sitotroga spp., Somaticus spp, Sphenophorus spp, Sternechus subsignatus, Tenebrio spp., Tribolium spp. y Trogoderma spp.;

del orden *Diptera*, 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, Glossina spp., Hypoderma spp., Hyppobosca spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Melanagromyza spp., Musca spp., Oestrus spp., Orseolia spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp., Rhagoletis spp, Rivellia quadrifasciata, Scatella spp, Sciara spp., Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp. y Tipula spp.;

del orden *Hemiptera*, por ejemplo,

Acanthocoris scabrior, Acrosternum spp, Adelphocoris lineolatus, Amblypelta nitida, Bathycoelia thalassina, Blissus spp, Cimex spp., Clavigralla tomentosicollis, Creontiades spp, Distantiella theobroma, Dichelops furcatus, Dysdercus spp., Edessa spp, Euschistus spp., Eurydema pulchrum, Eurygaster spp., Halyomorpha halys, Horcias nobilellus, Leptocoris spp., Lygus spp, Margarodes spp, Murgantia histrionica, Neomegalotomus spp, Nesidiocoris tenuis, Nezara spp., Nysius simulans, Oebalus insularis, Piesma spp., Piezodorus spp, Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scaptocoris castanea, Scotinophara spp. , Thyanta spp , Triatoma spp., Vatica illudens; Acyrthosium pisum, Adalges spp, Agalliana ensigera, Agonosceena 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, Cicadulina spp, Coccus hesperidum, Dalbulus maidis, Dialeurodes spp, Diuraphis citri, Diuraphis noxia, Dysaphis spp, Empoasca spp., Eriosoma larigerum, Erythroneura spp., Gascardia spp., Glycaspis brimblecombei, Hyadaphis pseudobrassicaceae, Hyalopterus spp, Hyperomyzus pallidus, Idioscopus clypealis, Jacobiasca lybica, Laodelphax spp., Lecanium corni, Lepidosaphes spp., Lopaphis erysimi, Lyogenys maidis, Macrosiphum spp., Mahanarva spp, Metcalfa pruinosa, 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., Pulvinaria aethiopica, Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Recilia dorsalis, Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoideus spp., Schizaphis spp., Sitobion spp., Sogatella furcifera, Spissistilus

festinus, Tarophagus Proserpina, Toxoptera spp, Trialeurodes spp, Tridiscus sporoboli, Trionymus spp, Trioza erytraeae, Unaspis citri, Zyginia flammigera, Zyginidia scutellaris, ;

del orden *Hymenoptera*, por ejemplo,

Acromyrmex, Arge spp, Atta spp., Cephus spp., Diprion spp., Diprionidae, Gilpinia polytoma, Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Neodiprion spp., Pogonomyrmex spp, Slenopsis invicta, Solenopsis spp. y Vespa spp.;

del orden *Isoptera*, por ejemplo,

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

del orden *Lepidoptera*, 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, Carposina nipponensis, Chilo spp., Choristoneura spp., Chrysoteuchia topiaria, Clysia ambiguella, Cnaphalocrocis spp., Cnephasia spp., Cochylis spp., Coleophora spp., Colias lesbia, Cosmophila flava, Crambus spp, Crocidolomia binotalis, Cryptophlebia leucotreta, Cydalima perspectalis, Cydia spp., Diaphania perspectalis, Diatraea spp., Diparopsis castanea, Earias spp., Eldana saccharina, Ephestia spp., Epinotia spp, Estigmene acrea, Etiella zinckenella, 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, Lithocollethis spp., Lobesia botrana, Loxostege bifidalis, Lymantria spp., Lyonetia spp., Malacosoma spp., Mamestra brassicae, Manduca sexta, Mythimna spp, Noctua spp, Operophtera spp., Orniodes indica, Ostrinia nubilalis, Pammene spp., Pandemis spp., Panolis flammea, Papaipema nebris, Pectinophora gossypiella, Perileucoptera coffeella, Pseudaletia unipuncta, Phthorimaea operculella, Pieris rapae, Pieris spp., Plutella xylostella, Prays spp., Pseudoplusia spp, Rachiplusia nu, Richia albicosta, Scirpophaga spp., Sesamia spp., Sparganothis spp., Spodoptera spp., Sylepta derogate, Synanthedon spp., Thaumetopoea spp., Tortrix spp., Trichoplusia ni, Tuta absoluta, y Yponomeuta spp.;

del orden *Mallophaga*, por ejemplo,

Damalinea spp. y Trichodectes spp.;

del orden *Orthoptera*, por ejemplo,

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

del orden *Psocoptera*, por ejemplo,

Liposcelis spp.;

del orden *Siphonaptera*, por ejemplo,

Ceratophyllus spp., Ctenocephalides spp. y Xenopsylla cheopis;

del orden *Thysanoptera*, por ejemplo,

Calliothrips phaseoli, Frankliniella spp., Heliothrips spp, Hercinothrips spp., Parthenothrips spp, Scirtothrips aurantii, Sericothrips variabilis, Taeniothrips spp., Thrips spp;

del orden *Thysanura*, por ejemplo, Lepisma saccharina. del orden *Thysanura*, por ejemplo, Lepisma saccharina.

Los ingredientes activos de acuerdo con la invención se pueden usar para controlar, es decir, que contengan o destruyan plagas del tipo antes mencionado que se produzcan en particular en las plantas, especialmente en las plantas útiles y ornamentales en la agricultura, en la horticultura y en los bosques, o en los órganos, tales como frutos, flores, follaje, tallos, tubérculos o raíces, de tales plantas, y en algunos casos incluso los órganos vegetales que se forman en un momento posterior quedan protegidos contra estas plagas.

Son cultivos diana adecuados, en particular, cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz o sorgo; remolacha, tal como remolacha azucarera o forrajera; frutas, por ejemplo, frutas con pepitas, frutas con hueso o frutas

de tipo baya, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas o bayas, por ejemplo, fresas, frambuesas o moras; cultivos de leguminosas, tales como judías, lentejas, guisantes o soja; cultivos oleaginosos, tales como colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasoles, coco, ricino, cacao o cacahuetes; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibras, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutas cítricas, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; hortalizas, tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas o pimientos morrones; lauráceas, tales como aguacate, canela o alcanfor; y también tabaco, frutos secos, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, vides, lúpulo, la familia del plátano y plantas de látex.

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

Por ejemplo, la invención se puede utilizar en cualquiera de las siguientes especies ornamentales: *Ageratum* spp., *Alonsoa* spp., *Anemone* spp., *Anisodonteia capsensis*, *Anthemis* spp., *Antirrhinum* spp., *Aster* spp., *Begonia* spp. (p.ej. *B. elatior*, *B. semperflorens*, *B. tubdreux*), *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., *Plectranthus* 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 otros plantines.

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

Las especies ornamentales preferidas incluyen 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, pimienta 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 son además especialmente adecuados para controlar Mamestra (preferiblemente en hortalizas), *Cydia pomonella* (preferiblemente en manzanas), *Empoasca* (preferiblemente en hortalizas, viñedos), *Leptinotarsa* (preferiblemente en patatas) y *Chilo suppressalis* (preferiblemente en arroz).

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

En otro aspecto, la invención también puede referirse a un método para controlar el daño a plantas y partes de las mismas por nematodos parasitarios de plantas (nematodos endoparasitarios, semiendoparasitarios y ectoparasitarios), especialmente nematodos parasitarios de plantas tales como nematodos de los nudos de la raíz, *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Meloidogyne arenaria* y otras especies de *Meloidogyne*; nematodos formadores de quistes, *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glicinas*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, y otras especies de *Heterodera*; nematodos de las agallas de las semillas, especies de *Anguina*; nematodos del tallo y de las hojas, especie *Aphelenchoides*; nematodos picadores, *Belonolaimus longicaudatus* y otras especies de *Belonolaimus*; nematodos del pino, *Bursaphelenchus xylophilus* y otras especies de *Bursaphelenchus*; nematodos de los anillos, especie de *Criconea*, especie de *Criconemella*, especie de *Criconemoides*, especie de *Mesocriconea*; nematodos del tallo y del bulbo, *Ditylenchus destructor*, *Ditylenchus dipsaci*, y otras especies de *Ditylenchus*; nematodos punzón, especie de *Dolichodorus*; nematodos

espirales, *Helicotylenchus multicinctus* y otras especies de *Helicotylenchus*; nematodos de la vaina y vainoides, especies de *Hemicycliophora* y especies de *Hemicriconemoides*; especies de *Hirshmanniella*; nematodos lanza, especie de *Hoploaimus*; nematodos falsos de los nudos de la raíz, especie de *Nacobbus*; nematodos de aguja, *Longidorus elongatus* y otras especies de *Longidorus*; nematodos de pino, especie *Pratylenchus*; nematodos de lesión, *Pratylenchus negligenciaus*, *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 raíz rechonchos, *Trichodorus primitivus* y otras especies de *Trichodorus*, especies de *Paratrachodorus*; nematodos acrobáticos, *Tylenchorhynchus claytoni*, *Tylenchorhynchus dubius* y otras especies de *Tylenchorhynchus*; nematodos de cítricos, especie de *Tylenchulus*; nematodos daga, especie *Xiphinema*; y otras especies de nematodos parasitarios de planta, tales como *Subanguina* spp., *Hypsoperine* spp., *Macroposthonia* spp., *Melinius* spp., *Punctodera* spp., y *Quinisulcius* spp..

Los compuestos de la invención también pueden tener actividad contra los moluscos. Ejemplos de los cuales 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. empiricum*, *D. laeve*, *D. reticulatum*); *Discus* (*D. rotundatus*); *Euomphalia*; *Galba* (*G. trunculata*); *Helicelia* (*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. canaticulata*); *Vallonia* y *Zanitoides*.

Debe entenderse que la expresión "cultivos" incluye también plantas de cultivo que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, como se conocen, por ejemplo, a partir de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*.

Las toxinas que pueden expresarse por dichas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, proteínas insecticidas, por ejemplo, proteínas insecticidas de *Bacillus cereus* o *Bacillus popliae*; o proteínas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo, *Cry1Ab*, *Cry1Ac*, *Cry1F*, *Cry1Fa2*, *Cry2Ab*, *Cry3A*, *Cry3Bb1* o *Cry9C*, o proteínas insecticidas vegetativas (*Vip*), por ejemplo, *Vip1*, *Vip2*, *Vip3* o *Vip3A*; o proteínas insecticidas de nemátodos colonizadores de bacterias, por ejemplo *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp., tales como *Photorhabdus luminescens*, *Xenorhabdus nematophilus*; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa y otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas vegetales, tales como lectinas de guisante, lectinas de cebada o lectinas de campanilla de invierno; aglutininas; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina, inhibidores de papaína; proteínas de inactivación de ribosomas (PIR), tales como ricina, maíz-PIR, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo esteroideo, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdiesterioide-UDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasa, inhibidores de ecdisona, HMG-COA-reductasa, bloqueadores de los canales iónicos, tales como bloqueadores de canales de sodio o de calcio, esterasa de la hormona juvenil, receptores de hormonas diuréticas, estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas y glucanasas.

En el contexto de la presente invención deben entenderse por δ -endotoxinas, por ejemplo *Cry1Ab*, *Cry1Ac*, *Cry1F*, *Cry1 Fa2*, *Cry2Ab*, *Cry3A*, *Cry3Bb1* o *Cry9C*, o proteínas insecticidas vegetativas (*Vip*), por ejemplo *Vip1*, *Vip2*, *Vip3* o *Vip3A*, expresamente también toxinas híbridas, toxinas truncadas, y toxinas modificadas. Las toxinas híbridas se producen de forma recombinante mediante una nueva combinación de diferentes dominios de esas proteínas (véase, por ejemplo, el documento WO 02/15701). Las toxinas truncadas, por ejemplo una *Cry1Ab* truncada, son conocidas. En el caso de las toxinas modificadas, se reemplazan uno o más aminoácidos de la toxina natural. En dichos reemplazos de aminoácidos, se insertan en la toxina preferiblemente secuencias de reconocimiento de proteasa presentes de forma no natural, tal como, por ejemplo, en el caso de *Cry3A055*, se inserta una secuencia de reconocimiento de catepsina-G en una toxina *Cry3A* (véase el documento WO 03/018810).

Ejemplos de dichas toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas se divulgan, por ejemplo, en los documentos EP-A-0 374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0 427 529, EP-A-451 878 y WO 03/052073.

Los procesos para la preparación de plantas transgénicas de este tipo son en general conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Los ácidos desoxirribonucleicos de tipo *cryI* y su preparación se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos WO 95/34656, EP-A-0 367 474, EP-A-0 401 979 y WO 90/13651.

La toxina contenida en las plantas transgénicas imparte a las plantas tolerancia a los insectos dañinos. Dichos insectos pueden aparecer en cualquier grupo taxonómico de insectos, pero se encuentran especialmente comúnmente en los escarabajos (*Coleoptera*), insectos de dos alas (*Diptera*), y polillas (*Lepidoptera*).

Se conocen plantas transgénicas que contienen uno o más genes que codifican algún tipo de resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas, y algunas de las mismas se pueden adquirir de proveedores comerciales. Ejemplos de dichas plantas son: *YieldGard*® (variedad de maíz que expresa una toxina *Cry1Ab*); *YieldGard Rootworm*® (variedad

de maíz que expresa una toxina Cry3Bb1); YieldGard Plus® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Ab y Cry3Bb1); Starlink® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry9C); Herculex I® (variedad de maíz que expresa una toxina Cry1Fa2 y la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio); NuCOTN 33B® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard I® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac); Bollgard II® (variedad de algodón que expresa una toxina Cry1Ac y Cry2Ab); VipCot® (variedad de algodón que expresa una toxina Vip3A y Cry1Ab); NewLeaf® (variedad de patata que expresa una toxina Cry3A); NatureGard®, Agrisure® GT Advantage (rasgo tolerante al glifosato GA21), Agrisure® CB Advantage (rasgo del barrenador del maíz (CB) Bt11) y Protecta®.

Ejemplos adicionales de dichos cultivos transgénicos son:

1. **Maíz Bt11** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *zea mays* genéticamente modificado que se ha vuelto resistente al ataque del barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) por expresión transgénica de una toxina Cry1Ab truncada. El maíz Bt11 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
2. **Maíz Bt176** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. *Zea mays* genéticamente modificado que se ha vuelto resistente al ataque por el barrenador europeo del maíz (*Ostrinia nubilalis* y *Sesamia nonagrioides*) mediante la expresión transgénica de una toxina Cry1Ab. El maíz Bt176 también expresa transgénicamente la enzima PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
3. **Maíz MIR604** de Syngenta Seeds SAS, Chemin de l'Hobit 27, F-31 790 St. Sauveur, Francia, número de registro C/FR/96/05/10. Maíz que se ha vuelto resistente a los insectos mediante la expresión transgénica de una toxina Cry3A modificada. Esta toxina es Cry3A055 modificada mediante la inserción de una secuencia de reconocimiento de catepsina-G-proteasa. La preparación de dichas plantas de maíz transgénicas se describe en el documento WO 03/018810.
4. **Maíz MON 863** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/DE/02/9. MON 863 expresa una toxina Cry3Bb1 y tiene resistencia a determinados insectos coleópteros.
5. **Algodón IPC 531** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/ES/96/02.
6. **Maíz 1507** de Pioneer Overseas Corporation, Avenue Tedesco, 7 B-1160 Bruselas, Bélgica, número de registro C/NL/00/10. Maíz modificado genéticamente para la expresión de la proteína Cry1F para lograr resistencia a ciertos insectos lepidópteros y de la proteína PAT para lograr tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.
7. **Maíz NK603 × MON 810** de Monsanto Europe S.A. 270-272 Avenue de Tervuren, B-1150 Bruselas, Bélgica, número de registro C/GB/02/M3/03. Consiste en variedades de maíz híbridas obtenidas de forma convencional mediante el cruce de las variedades modificadas genéticamente NK603 y MON 810. El maíz NK603 × MON 810 expresa transgénicamente la proteína CP4 EPSPS, obtenida de *Agrobacterium sp.* cepa CP4, que imparte tolerancia al herbicida Roundup® (contiene glifosato), y también una toxina Cry1Ab obtenida de *Bacillus thuringiensis subsp. Kurstaki* que confiere tolerancia a determinados lepidópteros, incluido el barrenador europeo del maíz.

Los cultivos transgénicos de plantas resistentes a los insectos también se describen en BATS (Zentrum für Biosicherheit und Nachhaltigkeit, Zentrum BATS, Clarastrasse 13, 4058 Basel, Switzerland) Report 2003, (<http://bats.ch>).

Debe entenderse que la expresión "cultivos" incluye también plantas de cultivo que se han transformado mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatogénicas que tienen una acción selectiva, tal como, por ejemplo, las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP, véase por ejemplo el documento EP-A-0 392 225). Se conocen ejemplos de tales sustancias antipatogénicas y plantas transgénicas capaces de sintetizar tales sustancias antipatogénicas, por ejemplo, de los documentos EP-A-0 392 225, WO 95/33818 y EP-A-0 353 191. Los procedimientos para producir plantas transgénicas de este tipo son, en general, conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Los cultivos también se pueden modificar para aumentar la resistencia a patógenos fúngicos (por ejemplo, Fusarium, Antracnosis o Phytophthora), bacterianos (por ejemplo, Pseudomonas), o virales (por ejemplo, virus del enrollamiento de la hoja de patata, virus del marchitamiento del tomate, virus del mosaico del pepino).

Los cultivos también incluyen aquellos que tienen una resistencia potenciada a los nematodos tal como el nematodo del quiste de la soja.

Los cultivos que son tolerantes al estrés abiótico incluyen aquellos que tienen una mayor tolerancia a la sequía, alta salinidad, alta temperatura, frío, escarcha o radiación lumínica, por ejemplo a través de la expresión de NF-YB u otras proteínas conocidas en la técnica.

5 Las sustancias antipatógenas que se pueden expresar por dichas plantas transgénicas incluyen, por ejemplo, bloqueadores de canales de iones, tales como bloqueadores de canales de sodio y calcio, por ejemplo, las toxinas víricas KP1, KP4 o KP6; estilbeno-sintasas; bibencilo-sintasas; quitinasas; glucanasas; las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (PRP; véase, por ejemplo, el documento EP-A-0 392 225); sustancias antipatógenas
10 producidas por microorganismos, por ejemplo, antibióticos peptídicos o antibióticos heterocíclicos (véase, por ejemplo, el documento WO 95/33818) o factores proteínicos o polipeptídicos implicados en la defensa de la planta contra patógenos (los denominados "genes de resistencia a enfermedades de plantas", como se describe en el documento WO 03/000906).

15 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.

20 La presente invención proporciona un compuesto del primer aspecto, para uso en el control de parásitos en o sobre un animal.

La presente invención proporciona además un compuesto del primer aspecto, para uso en el control de ectoparásitos en un animal. La presente invención proporciona además un compuesto del primer aspecto, para uso en la prevención
25 y/o tratamiento de enfermedades transmitidas por ectoparásitos.

La expresión "controlar", cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal, se refiere a reducir el número de plagas o parásitos, eliminar plagas o parásitos y/o prevenir nuevas infestaciones de plagas o parásitos.

30 La expresión "tratar", cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal, se refiere a restringir, ralentizar, detener o revertir la progresión o gravedad de un síntoma o enfermedad existente.

La expresión "prevenir", cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal, se refiere a evitar un síntoma o enfermedad que se desarrolla en el animal.

35 La expresión "animal", cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal, puede referirse a un mamífero y un no mamífero, tal como un pájaro o un pez. En el caso de un mamífero, puede ser un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales de ganado y animales de compañía. Los animales de ganado incluyen, pero no se limitan a, ganado vacuno, camélidos, cerdos, ovejas, cabras, y caballos.
40 Los animales de compañía incluyen, pero no se limitan a, perros, gatos y conejos.

Un "parásito" es una plaga que vive en o sobre el animal hospedante y se beneficia obteniendo nutrientes a expensas del animal hospedante. Un "endoparásito" es un parásito que vive en el animal hospedante. Un "ectoparásito" es un parásito que vive sobre el animal hospedante. Los ectoparásitos incluyen, pero no se limitan a, ácaros, insectos y crustáceos (por ejemplo, piojos de mar). La subclase Acari (o Acarina) comprende garrapatas y ácaros. Las garrapatas
45 incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Rhipicaphalus*, por ejemplo, *Rhipicaphalus* (*Boophilus*) *microplus* y *Rhipicephalus sanguineus*; *Amblyomna*; *Dermacentor*, *Haemaphysalis*; *Hyalomma*; *Ixodes*; *Rhipicentor*; *Margaropus*; *Argas*; *Otobius*; y *Ornithodoros*. Los ácaros incluyen, pero no se limitan a, miembros de los siguientes géneros: *Chorioptes*, por ejemplo *Chorioptes bovis*; *Psoroptes*, por ejemplo *Psoroptes ovis*; *Cheyletiella*; *Dermanyssus*; por ejemplo *Dermanyssus gallinae*; *Ornithonyssus*; *Demodex*, por ejemplo *Demodex canis*; *Sarcoptes*, por ejemplo *Sarcoptes scabiei*; y *Psorergates*. Los insectos incluyen, pero no se limitan a, miembros de los órdenes: Siphonaptera, Diptera, Phthiraptera, Lepidoptera, Coleoptera y Homoptera. Los miembros de la orden Siphonaptera
50 incluyen, pero no se limitan a, *Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*. Los miembros de la orden Diptera incluyen, pero no se limitan a, mosca spp; éstridos por ejemplo *Gasterophilus intestinalis* y *Oestrus ovis*; moscas que pican; tábanos, por ejemplo *Haematopota spp.* y *Tabanus spp.*; *haematobia*, por ejemplo *haematobia irritans*; *Stomoxys*; *Lucilia*; jején; y mosquitos. Los miembros de la clase Phthiraptera incluyen, pero no se limitan a, piojos chupadores de sangre y piojos masticadores, por ejemplo *Bovicola Ovis* y *Bovicola Bovis*.

La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en el contexto de parásitos en o sobre un animal, se refiere a la cantidad
60 o dosis del compuesto de la invención, o una sal del mismo, que, tras la administración de dosis única o múltiple al animal, proporciona el efecto deseado en o sobre el animal. La cantidad eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico asistente, tal como experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el parásito a
65 controlar y el grado de infestación; la enfermedad o trastorno específico implicado; el grado de compromiso o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del individuo; el compuesto particular administrado; el modo de

administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar al animal por cualquier vía que tenga el efecto deseado, incluidas, entre otras, por vía tópica, oral, parenteral, y subcutánea. Se prefiere la administración tópica. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, por ejemplo, disoluciones, emulsiones y suspensiones, y pueden adoptar la forma de un vertido, unción, un rociado, una carrera de rociado o una inmersión. Como alternativa, los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de una etiqueta en la oreja o un collar.

Las formas de sal de los compuestos de la invención incluyen tanto sales farmacéuticamente aceptables como sales aceptables en veterinaria, que pueden ser diferentes a las sales agroquímicamente aceptables. Las sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000); and Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, (1977). Un experto en la técnica de la síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente y pueden aislarse como una sal, tal como una sal de hidrocloreto, utilizando técnicas y condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. Además, un experto en la técnica de la síntesis apreciará que los compuestos de la invención se convierten fácilmente y pueden aislarse como la base libre correspondiente a partir de la sal correspondiente.

La presente invención también proporciona un método para controlar plagas (tales como mosquitos y otros vectores de enfermedades; véase también http://www.who.int/malaria/vector_control/irs/en/). En una realización, el método para controlar plagas comprende aplicar las composiciones de la invención a las plagas diana, a su emplazamiento o a una superficie o sustrato con brocha, con rodillo, mediante pulverización, dispersión o inmersión. A modo de ejemplo, una aplicación por IRS (siglas en inglés de pulverización residual de interiores) sobre una superficie tal como la superficie de una pared, techo o suelo está 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 puede emplearse para elaborar) mallas, prendas de vestir, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

En una realización, el método para controlar tales 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 para proporcionar una actividad pesticida residual eficaz en la superficie o sustrato. Tal aplicación se puede realizar con brocha, con rodillo, mediante pulverización, dispersión o inmersión de la composición pesticida de la invención. A modo de ejemplo, el método de la invención contempla una aplicación por IRS sobre una superficie tal como la superficie de una pared, techo o suelo, para proporcionar una 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 puede emplearse para elaborar) mallas, prendas de vestir, ropa de cama, cortinas y tiendas de campaña.

Los sustratos, incluidos los materiales no tejidos, de tela o mallas, que se van a tratar pueden estar hechos de fibras naturales tales como algodón, rafia, yute, lino, sisal, arpillera o lana, o fibras sintéticas tales como poliamida, poliéster, polipropileno, poliácridonitrilo o similares. Los poliésteres son particularmente adecuados. Los métodos de tratamiento textil son conocidos, por ejemplo, documentos WO 2008/151984, WO 2003/034823, US 5631072, WO 2005/64072, WO 2006/128870, EP 1724392, WO 2005113886 o WO 2007/090739.

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

En el campo de la inyección de árboles/tratamiento del tronco, los compuestos de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuados contra insectos que barrenan la madera del orden *Lepidoptera* como se mencionó anteriormente y del orden *Coleoptera*, especialmente contra los barrenadores de la madera enumerados en las siguientes tablas A y B:

Tabla A. Ejemplos de barrenadores de madera exótica de importancia económica.

Familia	Especie	Hospedante o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus planipennis</i>	Fresno
Cerambycidae	<i>Anoploa glabripennis</i>	Maderas duras
Scolytidae	<i>Xylosandrus crassiusculus</i>	Maderas duras
	<i>X. mutilatus</i>	Maderas duras
	<i>Tomicus piniperda</i>	Coníferas

Tabla B. Ejemplos de barrenadores de madera nativa de importancia económica.

Familia	Especie	Hospedante o cultivo infestado
Buprestidae	<i>Agrilus anxius</i>	Abedul
	<i>Agrilus politus</i>	Sauce, arce
	<i>Agrilus sayi</i>	Arrayán, helecho dulce
	<i>Agrilus vittaticollis</i>	Manzano, peral, arandano, cornijuelo, espino blanco
	<i>Chrysobothris femorata</i>	Manzano, albaricoquero, haya, acer negundo, cerezo, castaño, grosellero, olmo, espino blanco, almez, nogal americano, castaño de indias, tilo, arce, serbal, roble, pacana, peral, melocotonero, caqui, ciruelo, álamo, membrillo, cercis, cornijuelo, sicomoro, nogal, sauce
	<i>Texania campestris</i>	Tilo americano, haya, arce, roble, sicomoro, sauce, álamo amarillo
Cerambycidae	<i>Goes pulverulentus</i>	Haya, olmo, 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 oriental, cornejo, caqui, capullo rojo, acebo, almez, acacia negra, acacia, álamo amarillo, castaño, naranja de Osage, sasafrás, lilo, caoba de montaña, peral, cerezo, ciruelo, melocotonero, manzano, olmo, tilo, liquidámbar
	<i>Neoptychodes trilineatus</i>	Higuera, aliso, morera, sauce, almez occidental
	<i>Oberea ocellata</i>	Zumaque, manzano, melocotonero, ciruelo, peral, grosellero, zarzamora
	<i>Oberea tripunctata</i>	Cornejo, viburno, olmo, acedera, arandano, rododendro, azalea, laurel, álamo, sauce, morera
	<i>Oncideres cingulata</i>	Nogal americano, pacana, caqui, olmo, acedera, tilo americano, acacia de tres espinas, cornejo, eucalipto, roble, almez, arce, árboles frutales
	<i>Saperda calcarata</i>	Álamo
Scolytidae	<i>Strophiona nitens</i>	Castaño, roble, nogal americano, nogal, haya, arce
	<i>Corthylus columbianus</i>	Arce, roble, álamo amarillo, haya, acer negundo, sicomoro, abedul, tilo, castaño, olmo
	<i>Dendroctonus frontalis</i>	Pino
	<i>Dryocoetes betulae</i>	Abedul, liquidámbar, cerezo silvestre, haya, peral
	<i>Monarthrum fasciatum</i>	Roble, arce, abedul, castaño, liquidámbar, tupelo, álamo, nogal americano, mimosa, manzano, melocotonero, pino
	<i>Phloeotribus liminaris</i>	Melocotonero, cerezo, ciruelo, cerezo negro, olmo, zarzamora, serbal
Sesiidae	<i>Pseudopityophthorus pruinosus</i>	Roble, haya americana, cerezo negro, ciruelo Chickasaw, castaño, arce, nogal americano, carpes, carpe lupulino
	<i>Paranthrene simulans</i>	Roble, castaño americano
	<i>Sannina uroceriformis</i>	Caqui
	<i>Synanthedon exitiosa</i>	Melocotón, ciruelo, nectarina, cerezo, albaricoque, almendro, cerezo negro
	<i>Synanthedon pictipes</i>	Melocotonero, ciruelo, cerezo, haya, cerezo negro
	<i>Synanthedon rubrofascia</i>	Tupelo

	<i>Synanthedon scitula</i>	Cornejo, pacana, nogal americano, roble, castaño, haya, abedul, cerezo negro, olmo, serbal, viburno, sauce, manzano, níspero, nueve cortezas, arrayán
	<i>Vitacea polistiformis</i>	Vid

La presente invención también se puede usar para controlar cualquier plaga de insectos que pueda estar presente en el césped, incluyendo, por ejemplo, escarabajos, orugas, hormigas de fuego, perlas del suelo, milpiés, chinches, ácaros, grillos topo, escamas, cochinillas, garrapatas, salivazo, chinches sudeñas, y larvas blancas. La presente invención puede usarse para controlar plagas de insectos en varias etapas de su ciclo de vida, incluyendo huevos, larvas, ninfas, y adultos.

En particular, la presente invención se puede usar para controlar plagas de insectos que se alimentan de las raíces del césped, incluyendo las larvas blancas (tales como *Cyclocephala spp.* (por ejemplo, abejorro enmascarado, *C. lurida*), *Rhizotrogus spp.* (por ejemplo, chafer europeo, *R. majalis*), *Cotinus spp.* (por ejemplo, escarabajo verde de junio, *C. nitida*), *Popillia spp.* (por ejemplo, escarabajo japonés, *P. japonica*), *Phyllophaga spp.* (por ejemplo, escarabajo de mayo/junio), *Ataenius spp.* (por ejemplo, atenio negro de césped, *A. spretulus*), *Maladera spp.* (por ejemplo, escarabajo de jardín asiático, *M. castanea*) and *Tomarus spp.*), perlas del suelo (*Margarodes spp.*), grillos topo (leonado, sureño y de alas cortas; *Scapteriscus spp.*, *Gryllotalpa africana*) y chaquetas de cuero (mosca grulla europea, *Tipula spp.*).

La presente invención también se puede utilizar para controlar las plagas de insectos del césped que habitan en el techo de paja, incluidos los gusanos soldados (tales como el gusano cogollero *Spodoptera frugiperda*, y gusano soldado común *Pseudaletia unipuncta*), gusanos cortadores, picudos (*Sphenophorus spp.*, tal como *S. venatus* y *S. parvulus*), y gusanos de telaraña del césped (tal como *Crambus spp.* y el gusano de telaraña del césped tropical, *Herpetogramma phaeopteralis*).

La presente invención también se puede usar para controlar las plagas de insectos del césped que viven sobre el suelo y se alimentan de las hojas del césped, incluidos los chinches (tales como los chinches del sur, *Blissus insularis*), ácaro de la bermuda (*Eriophyes cynodoniensis*), cochinilla de la hierba de Rhodes (*Antonina graminis*), salivazo de dos líneas (*Prospapia bicincta*), chicharritas, gusanos cortadores (familia *Noctuidae*) y chinches verdes.

La presente invención también se puede utilizar para controlar otras plagas del césped, tales como las hormigas rojas 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 (picadoras y chupadoras), larvas de moscas parasitarias, piojos, piojos de pelo, piojos de aves y pulgas.

Ejemplos de tales parásitos son:

Del orden Anoplurida: *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*, *Pediculus spp.* y *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*

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

Del orden Diptera 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.*, *Morellia spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Calliphora spp.*, *Lucilia spp.*, *Chrysomya spp.*, *Wohlfahrtia spp.*, *Sarcophaga spp.*, *Oestrus spp.*, *Hypoderma spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Hippobosca spp.*, *Lipoptena spp.* y *Melophagus spp.*

Del orden Siphonaptera, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*. Del orden *Siphonaptera*, por ejemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*

Del orden Heteroptera, por ejemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*. Del orden *Heteroptera*, por ejemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*

Del orden Blattaria, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattellagermanica* y *Supella spp.*. Del orden *Blattaria*, por ejemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattellagermanica* y *Supella spp.*

De la subclase Acaria (Acarida) y de los órdenes Meta- y Meso-stigmata, por ejemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Boophilus spp.*, *Dermacentor spp.*

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

De los órdenes Actinedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata), por ejemplo, *Acarapis* spp., *Cheyletiella* spp., *Ornithocheyletiella* spp., *Myobia* spp., *Psorergates* spp., *Demodex* spp., *Trombicula* spp., *Listrophorus* spp., *Acarus* spp., *Tyrophagus* spp., *Caloglyphus* spp., *Hypodectes* spp., *Pterolichus* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Cytodites* spp. 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 según la invención pueden utilizarse, por ejemplo, contra las siguientes plagas: escarabajos tales como *Hylotrupes bajulus*, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinuspecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthesrugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *Heterobostrychus brunneus*, *Sinoxylon spec.* y *Dinoderus minutus*, y también himenópteros tales como *Sirexjuvencus*, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus* 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 colas de cerdas tales como *Lepisma saccharina*. Los compuestos de fórmulas I y I'a, o sus sales, son especialmente adecuados para controlar una o más plagas seleccionadas de la familia: Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae, Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae, Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae, y Heteroderidae. En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (en el que la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P") controla una o más plagas seleccionadas de la familia: Noctuidae, Plutellidae, Chrysomelidae, Thripidae, Pentatomidae, Tortricidae, Delphacidae, Aphididae, Noctuidae, Crambidae, Meloidogynidae, y Heteroderidae.

Los compuestos de fórmulas I y I'a, o sus sales, son especialmente adecuados para controlar una o más plagas seleccionadas del género: *Spodoptera* spp, *Plutella* spp, *Frankliniella* spp, *Thrips* spp, *Euschistus* spp, *Cydia* spp, *Nilaparvata* spp, *Myzus* spp, *Aphis* spp, *Diabrotica* spp, *Rhopalosiphum* spp, *Pseudoplusia* spp y *Chilo* spp.. En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (en el que la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P") controla una o más plagas seleccionadas del género: *Spodoptera* spp, *Plutella* spp, *Frankliniella* spp, *Thrips* spp, *Euschistus* spp, *Cydia* spp, *Nilaparvata* spp, *Myzus* spp, *Aphis* spp, *Diabrotica* spp, *Rhopalosiphum* spp, *Pseudoplusia* spp y *Chilo* spp.

Los compuestos de fórmulas I y I'a, o sus sales, son especialmente adecuados para controlar uno o más de *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum padi*, y *Chilo suppressalis*.

En una realización preferida de cada aspecto, un compuesto TX (en el que la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P") controla uno o más de *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum Padi*, y *Chilo Suppressalis*, tales como *Spodoptera littoralis* + TX, *Plutella xylostella* + TX; *Frankliniella occidentalis* + TX, *Thrips tabaci* + TX, *Euschistus heros* + TX, *Cydia pomonella* + TX, *Nilaparvata lugens* + TX, *Myzus persicae* + TX, *Chrysodeixis includens* + TX, *Aphis craccivora* + TX, *Diabrotica balteata* + TX, *Rhopalosiphum Padi* + TX, y *Chilo suppressalis* + TX.

En una realización, de cada aspecto, un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P es adecuado para controlar *Spodoptera littoralis*, *Plutella xylostella*, *Frankliniella occidentalis*, *Thrips tabaci*, *Euschistus heros*, *Cydia pomonella*, *Nilaparvata lugens*, *Myzus persicae*, *Chrysodeixis includens*, *Aphis craccivora*, *Diabrotica balteata*, *Rhopalosiphum Padi*, y *Chilo Suppressalis* en cultivos de algodón, hortalizas, maíz, cereales, arroz, y soja.

En una realización, un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P es adecuado para controlar Mamestra (preferiblemente en vegetales), *Cydia pomonella* (preferiblemente en manzanas), Empoasca (preferiblemente en vegetales, viñedos), *Leptinotarsa* (preferiblemente en patatas) y *Chilo suppressalis* (preferiblemente en arroz).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden poseer una serie de beneficios que incluyen, entre otros, niveles ventajosos de actividad biológica para proteger las plantas contra insectos o propiedades superiores para su uso como ingredientes agroquímicos activos (por ejemplo, mayor actividad biológica, un espectro de actividad ventajoso, un perfil de seguridad aumentado (contra organismos no diana sobre y debajo del suelo (como peces, pájaros y abejas), propiedades fisicoquímicas mejoradas, o biodegradabilidad aumentada). En particular, se ha encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos de fórmula I pueden mostrar un perfil de seguridad ventajoso con respecto a artrópodos no diana, en particular polinizadores tales como abejas melíferas, abejas solitarias, y abejorros. Lo más particular, *Apis mellifera*.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar como agentes plaguicidas en forma no modificada, pero generalmente se formulan en composiciones de varias maneras usando adyuvantes de formulación, tales como vehículos, disolventes y sustancias tensioactivas. Las formulaciones pueden estar en varias formas físicas, por ejemplo en forma de polvos para espolvorear, geles, polvos humectables, gránulos dispersables en agua, tabletas dispersables en agua, peletes efervescentes, concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, emulsiones de aceite en agua, fluidos de 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 vehículo), películas poliméricas impregnadas, o en otras formas conocidas, por ejemplo desde el Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides, United Nations, primera edición, segunda revisión (2010). Dichas formulaciones pueden usarse directamente o diluirse antes de su uso. Las diluciones se pueden realizar, por ejemplo, con agua, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las formulaciones se pueden preparar por ejemplo mezclando el ingrediente activo con los adyuvantes de formulación para obtener composiciones en forma de sólidos finamente divididos, gránulos, disoluciones, dispersiones o emulsiones. Los principios activos también se pueden formular con otros coadyuvantes, 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 los mismos.

Los principios activos también pueden estar contenidos en microcápsulas muy finas. Las microcápsulas contienen los principios activos en un soporte poroso. Esto permite liberar los principios activos en el entorno en cantidades controladas (por ejemplo, liberación lenta). Las microcápsulas suelen tener un diámetro de 0,1 a 500 micrómetros. Contienen principios activos en una cantidad de aproximadamente el 25 al 95% en peso del peso de la cápsula. Los ingredientes activos pueden estar en forma de un sólido monolítico, en forma de partículas finas en dispersión sólida o líquida, o en forma de una disolución adecuada. Las membranas encapsulantes pueden comprender, por ejemplo, cauchos naturales o sintéticos, celulosa, copolímeros de estireno/butadieno, poliácridonitrilo, poliácridato, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretano, o polímeros modificados químicamente, y xantatos de almidón u otros polímeros conocidos por el experto en la técnica. Alternativamente, pueden formarse microcápsulas muy finas en las que el principio activo se encuentra en forma de partículas finamente divididas en una matriz sólida de sustancia base, pero las microcápsulas en sí no se encuentran encapsuladas.

Los adyuvantes de formulación que son adecuados para la preparación de las composiciones según la invención son conocidos *per se*. Como vehículos líquidos se pueden utilizar: agua, tolueno, xileno, éter de petróleo, aceites vegetales, acetona, metiletilcetona, ciclohexanona, anhídridos de ácidos, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, ésteres alquílicos de ácido acético, alcohol de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico de 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 de etilenglicol, éter metílico de 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, metilisoamilcetona, metilisobutilcetona, 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 de 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 de propilenglicol, éter metílico de 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.

Los vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, talco, dióxido de titanio, arcilla de pirofilita, sílice, arcilla de atapulgita, tierra de diatomeas, piedra caliza, carbonato de calcio, bentonita, montmorillonita de calcio, cáscaras de semilla de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, cáscaras de nueces molidas, lignina, y sustancias similares.

- Puede usarse de forma ventajosa un gran número de sustancias tensioactivas tanto en las formulaciones sólidas como en las líquidas, especialmente en aquellas formulaciones que pueden diluirse con un vehículo antes de su uso. Las sustancias tensioactivas pueden ser aniónicas, catiónicas, no iónicas o poliméricas, y pueden usarse como emulsionantes, agentes humectantes, o agentes de suspensión, o para otros fines. Sustancias tensioactivas típicas incluyen, por ejemplo, sales de alquilsulfatos, tal como laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos, tal como dodecilbencenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol/óxido de alquileo, tal como etoxilato de nonilfenol; productos de adición de alcohol/óxido de alquileo, tal como etoxilato de alcohol tridecílico; jabones, tal como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonatos, tal como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales de sulfosuccinato, tal como di(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tal como oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tal como cloruro de lauriltrimetilamonio, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tal como estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono- y dialquifosfatos; y también otras sustancias descritas, por ejemplo en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey (1981).
- Otros adyuvantes que se pueden usar en formulaciones plaguicidas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, colorantes, antioxidantes, agentes espumantes, absorbentes de luz, auxiliares de mezclado, antiespumantes, agentes complejantes, sustancias y amortiguadores neutralizantes o modificadores del pH, inhibidores de la corrosión, fragancias, agentes humectantes, potenciadores de absorción, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, lubricantes, dispersantes, espesantes, anticongelantes, microbicidas, y fertilizantes líquidos y sólidos.
- Las composiciones según la invención pueden incluir un aditivo que comprende un aceite de origen vegetal o animal, un aceite mineral, ésteres alquílicos de tales aceites o mezclas de tales aceites, y derivados de aceites. La cantidad de aditivo oleoso en la composición de acuerdo con la invención es generalmente de un 0,01 a un 10 %, basada en la mezcla que se ha de aplicar. Por ejemplo, el aditivo oleoso se puede añadir a un depósito de pulverización con la concentración deseada después de haber preparado una mezcla de pulverización. Los aditivos de aceite 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 los derivados metílicos, o un aceite de origen animal, tal como aceite de pescado o sebo de res. Aditivos oleosos preferidos comprenden ésteres alquílicos de ácidos grasos C₈-C₂₂, especialmente los derivados metílicos de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, por ejemplo, los ésteres metílicos de ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico (laurato de metilo, palmitato de metilo y oleato de metilo, respectivamente). Se conocen muchos derivados del petróleo del Compendio de Adyuvantes Herbicidas, 10^a edición, Southern Illinois University, 2010.
- Las composiciones de la invención generalmente comprenden de 0,1 a 99% en peso, especialmente de 0,1 a 95% en peso, de compuestos de la presente invención, y de 1 a 99,9% en peso de un adyuvante de formulación que incluye preferiblemente de 0 a 25% en peso de una sustancia tensioactiva. Aunque los productos comerciales se pueden formular preferentemente como concentrados, el usuario final normalmente empleará formulaciones diluidas.
- Las tasas de aplicación varían dentro de amplios límites y dependen de la naturaleza del suelo, el procedimiento de aplicación, la planta de cultivo, la plaga que se va a controlar, las condiciones climáticas predominantes y otros factores que se rigen por el procedimiento de aplicación, el tiempo de aplicación y el cultivo diana. Como pauta general, los compuestos se pueden aplicar a razón de 1 a 2000 l/ha, especialmente de 10 a 1000 l/ha.
- Las formulaciones preferidas pueden tener las composiciones siguientes (% en peso):

Concentrados emulsionables:

ingrediente activo:	del 1 al 95%, preferentemente del 60 al 90%
agente tensioactivo:	1 a 30%, preferiblemente 5 a 20%
vehículo líquido:	1 a 80%, preferiblemente 1 a 35%

Polvos finos:

ingrediente activo:	0,1 a 10%, preferiblemente 0,1 a 5%
vehículo sólido:	99,9 a 90%, preferiblemente 99,9 a 99%

Concentrados de suspensión:

ingrediente activo:	del 5 al 75%, preferentemente del 10 al 50%
agua:	94 a 24%, preferiblemente 88 a 30%
agente tensioactivo:	1 a 40 %, preferiblemente 2 a 30%

Polvos humectables:

ingrediente activo:	0,5 al 90%, preferentemente 1 a 80%
agente tensioactivo:	0,5 al 20%, preferentemente 1 a 15%
vehículo sólido:	5 a 95%, preferiblemente 15 a 90%

5 Gránulos:

ingrediente activo:	0,1 a 30%, preferiblemente 0,1 a 15%
vehículo sólido:	99,5 a 70%, preferentemente 97 a 85%

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente, pero no limitan, la invención.

<u>Polvos humectables</u>	a)	b)	c)
ingredientes activos	25 %	50 %	75 %
lignosulfonato de sodio	5%	5 %	-
laurilsulfato de sodio	3%	-	5%
diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	6%	10%
fenol polietilenglicol éter (7-8 moles de óxido de etileno)	-	2%	-
ácido silícico muy dispersado	5%	10%	10%
Caolín	62 %	27 %	-

- 10 La combinación se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se muele a fondo en un molino adecuado, proporcionando polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

<u>Polvos para el tratamiento de semillas en seco</u>	a)	b)	c)
ingredientes activos	25 %	50 %	75 %
aceite mineral ligero	5%	5%	5%
ácido silícico muy disperso	5%	5 %	-
Caolín	65 %	40 %	-
talco	-		20 %

- 15 La combinación se mezcla a fondo con los adyuvantes y la mezcla se muele a fondo en un molino adecuado, proporcionando polvos que se pueden usar directamente para el tratamiento de semillas.

<u>Concentrado emulsionable</u>	
ingredientes activos	10 %
éter de octilfenol polietilenglicol (4-5 moles de óxido de etileno)	3 %
dodecibencenosulfonato de calcio	3 %
éter poliglicólico de aceite de ricino (35 moles de óxido de etileno)	4 %
ciclohexanona	30 %
mezcla de xileno	50 %

- 20 A partir de este concentrado se pueden obtener por dilución con agua emulsiones de cualquier dilución requerida, que pueden utilizarse en la protección de plantas.

<u>Polvos espolvoreables</u>	a)	b)	c)
ingredientes activos	5 %	6 %	4 %
talco	95 %	-	-
caolín	-	94 %	-
carga mineral	-	-	96 %

Los polvos listos para uso se obtienen mezclando la combinación con el vehículo y moliendo la mezcla en un molino adecuado. Dichos polvos también se pueden usar para recubrimiento en seco para semillas.

<u>Gránulos de extrusora</u>	
Principios activos	15 %
lignosulfonato de sodio	2 %
carboximetilcelulosa	1 %
Caolín	82 %

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

<u>Gránulos revestidos</u>	
Ingredientes activos	8 %
polietilenglicol (peso mol. 200)	3 %
Caolín	89 %

- 10 La combinación finamente molida se aplica uniformemente, en un mezclador, al caolín humedecido con polietilenglicol. De esta manera se obtienen gránulos revestidos no pulverulentos.

Concentrado de suspensión

principios activos	40 %
propilenglicol	10 %
éter polietilenglicólico de nonilfenol (15 moles de óxido de etileno)	6 %
lignosulfonato de sodio	10 %
carboximetilcelulosa	1 %
aceite de silicona (en forma de emulsión al 75% en agua)	1 %
agua	32 %

- 15 La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, proporcionando un concentrado de suspensión a partir del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Usando dichas diluciones se pueden tratar y proteger contra la infestación por parte de microorganismos tanto plantas vivas como el material de propagación vegetal mediante pulverización, vertido o inmersión.

Concentrado fluible para el tratamiento de semillas

ingredientes activos	40 %
propilenglicol	5 %
copolímero butanol PO/EO	2 %
Tristirefenol con 10-20 moles de EO	2 %
1,2-benzisotiazolin-3-ona (en forma de una disolución al 20% en agua)	0,5 %
sal de calcio de pigmento monoazoico	5 %
Aceite de silicona (en forma de emulsión al 75% en agua)	0,2 %
agua	45,3 %

La combinación finamente molida se mezcla íntimamente con los adyuvantes, proporcionando un concentrado de suspensión a partir del que pueden obtenerse suspensiones de cualquier dilución deseada por dilución con agua. Usando dichas diluciones se pueden tratar y proteger contra la infestación por parte de microorganismos tanto plantas vivas como el material de propagación vegetal mediante pulverización, vertido o inmersión.

Suspensión de cápsulas de liberación lenta

28 partes de la combinación se mezclan con 2 partes de un disolvente aromático y 7 partes de mezcla de diisocianato de tolueno/isocianato de polimetileno-polifenilo (8:1). Esta mezcla se emulsiona en una mezcla de 1,2 partes de poli(alcohol vinílico), 0,05 partes de un antiespumante y 51,6 partes de agua hasta que se consigue 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. La mezcla se agita hasta que se completa 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 en cápsulas contiene 28% de los ingredientes activos. El diámetro medio de las cápsulas es 8-15 micrómetros. La formulación resultante se aplica a las semillas como una suspensión acuosa en un aparato adecuado para este fin.

Los tipos de formulación incluyen un concentrado de emulsión (EC), un concentrado de suspensión (SC), una suspoemulsión (SE), una suspensión de cápsula (CS), un gránulo dispersable en agua (WG), un gránulo emulsionable (EG), una emulsión, agua en aceite (EO), una emulsión, aceite en agua (EW), una microemulsión (ME), una dispersión de aceite (OD), un fluido miscible en aceite (OF), un líquido miscible en aceite (OL), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultra bajo (SU), un líquido de volumen ultrabajo (UL), un concentrado técnico (TK), un concentrado dispersable (DC), un polvo humectable (WP), un gránulo soluble (SG), o cualquier formulación técnicamente factible en combinación con adyuvantes agrícolamente aceptables.

Ejemplos de preparación:

Métodos de LCMS:

Procedimiento 1:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple SQD, SQDII) equipado con una fuente de electropulverización (polaridad: iones positivos y negativos, capilar: 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: 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento de columna calentado, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1,8 µm, 30 x 2,1 mm, Temp.: 60 °C, DAD Intervalo de longitudes de onda (nm): 210 a 500, Gradiente de disolvente: A = agua + 5% de MeOH + HCOOH al 0.05%, B = Acetonitrilo + HCOOH al 0,05%, gradiente: 10-100 % de B en 1,2 min; flujo (ml/min) 0,85.

Procedimiento 2:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple SQD, SQDII) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos), capilar: 3,00 kV, intervalo del cono: 30 V, extractor: 2,00 V, temperatura de la fuente: 150°C, temperatura de desolvatación: 350°C, caudal de gas del cono: 50 l/h, flujo del gas de desolvatación: 650 l/h, intervalo de masas: 100 a 900 Da) y un UPLC Acquity de Waters: Bomba binaria, compartimento de columna calentado, detector de matriz de diodos y detector ELSD. Columna: Waters UPLC HSS T3, 1,8 µm, 30 x 2,1 mm, temp: 60 °C, DAD Intervalo de longitudes de onda (nm): 210 a 500, Gradiente de disolvente: A = agua + 5% de MeOH + HCOOH al 0.05%, B = Acetonitrilo + HCOOH al 0,05%, gradiente: 10-100 % de B en 2,7 min; flujo (ml/min) 0,85.

Procedimiento 3:

Espectrómetro de masas: Espectrómetro de masas Waters SQ Detector 2

HPLC : UPLC clase 'H' con gradiente cuaternario

Parámetro de masa optimizado: -

Método de ionización: Electropulverización (ESI)

Polaridad: Cambio de polaridad positiva y negativa

Tipo de escaneo: Barrido completo

Capilar (kV): 3,00

Tensión del cono (V): 41,00

Temperatura de la fuente (°C): 150

Flujo de gas de desolvatación (L/H): 1000

Temperatura de desolvatación (°C) : 500

Flujo de gas en cono (L/H): 50

Intervalo de masas: de 110 a 800 Da

Parámetro cromatográfico optimizado: -

Condiciones del gradiente:

Disolvente A: Agua con ácido fórmico al 0,1%:Acetonitrilo::95: 5 v/v

Disolvente B: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,05 %

Tiempo (minutos) A (%) B (%) Caudal (ml/min)

0,90 100,6

0,2 50 50 0,6

0,7 0 100 0,6

1,3 0 100 0,6

1,4 90 10 0,6

1,6 90 10 0,6

PDA intervalo de longitudes de onda: 200 a 400 nm

Columna Acquity UPLC HSS T3 C18

Longitud de la columna : 30 mm

Diámetro interno de la columna: 2,1 mm

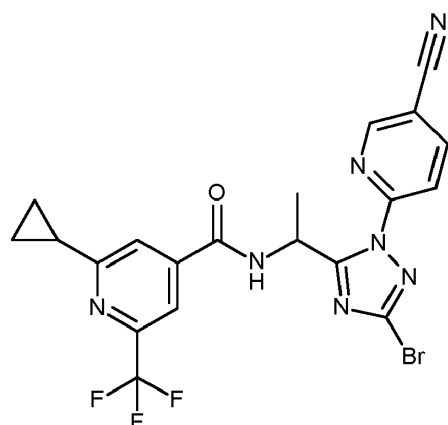
Tamaño de partícula: 1,8 µ

Temperatura del horno de columna : 40°C

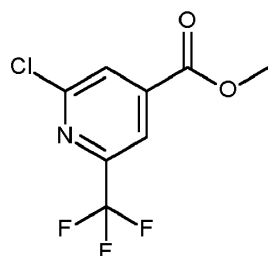
Procedimiento 4:

Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas de Agilent Technologies (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo 6410) equipado con una fuente de electropulverización (polaridad: iones positivos o negativos, barrido MS2, capilar: 4,00 kV, Fragmentador: 100 V, Temperatura de desolvatación: 350°C, Caudal del gas: 11 l/min, Gas del nebulizador: 45 psi, Intervalo de masas: 110 a 1000 Da) y un HPLC Serie 1200 de Agilent: bomba cuaternaria, compartimento de columna calentado y detector de matriz de diodos. Columna: KINETEX EVO C18, 2,6 Dm, 50 × 4,6 mm, Temp: 40 °C, DAD Intervalo de longitudes de onda (nm): 210 a 400, Gradiente de disolvente: A = agua + 5 % acetonitrilo + 0,1 % HCOOH, B= acetonitrilo + 0,1 % HCOOH: gradiente: 0 min 0% B, 100% A; 0,9-1,8 min 100% B; Caudal (ml/min) 1,8.

Ejemplo 1: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P20)



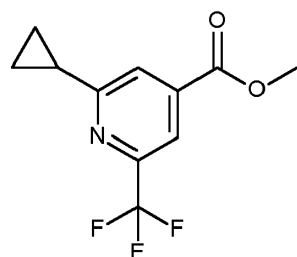
(P20)

Etapa A1: Preparación de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I1)

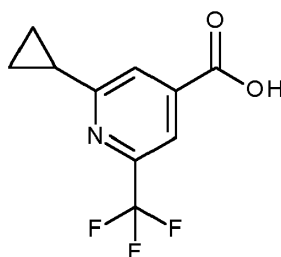
(I1)

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2,46 ml, 44,3 mmol, 1,00 equiv.) a temperatura ambiente a una disolución de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (CAS 796090-23-8, 10,0 g, 44,3 mmol) en metanol (266 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y evaporaron para dar el producto deseado (10,2 g, 42,70 mmol) que se usó sin más purificación.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,04 (s, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 1,10 Hz, 1 H).

Etapa A2: Preparación de 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I2) y ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (intermedio I3)

(I2)



(I3)

Se añadieron ácido ciclopropilborónico (1,43 g, 16,7 mmol, 2,00 equiv.) e hidrogenocarbonato de sodio (2,10 g, 25,1 mmol, 3,00 equiv.) a una disolución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I1, preparado como se describe anteriormente) (2,00 g, 8,35 mmol) en 1,4-dioxano (20,9 ml) y agua (8,35 ml), y la suspensión resultante se lavó con argón durante 10 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,322 g, 0,417 mmol, 0,05 equiv.), y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 hora en argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para dar el primer material bruto, que dio, tras la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano), el intermedio I2 deseado (0,706 g, 2,88 mmol).

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,04 - 1,23 (m, 4 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 7,88 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 1,47 Hz, 1 H).

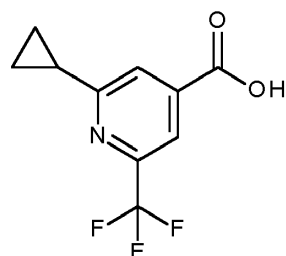
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,12 min, m/z 246 [M+H]⁺.

Después de la acidificación a pH 1, la fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron para dar un segundo material bruto, que tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol en diclorometano) proporcionó el intermedio I3 (0,166 g, 0,718 mmol).

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm: 0,94 - 1,03 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 1 H) 7,88 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 0,73 Hz, 1 H) 13,89 - 14,33 (m, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,94 min, m/z 232 [M+H]⁺.

EtapA A3: Preparación de ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (intermedio I3)



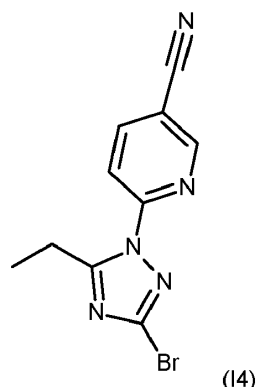
(I3)

Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,147 g, 3,43 mmol, 1,20 equiv.) a una disolución de 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I2, preparado como se describe anteriormente) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua 3:1 (24,5 ml). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, y la fase acuosa restante se acidificó hasta pH 1 mediante adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (3,43 ml). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico.

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm: 0,96 - 1,02 (m, 2 H) 1,07 - 1,15 (m, 2 H) 2,40 (tt, *J*₁ = 8,12 Hz, *J*₂ = 4,72 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 13,90 - 14,36 (m, 1 H)

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,94 min, m/z 232 [M+H]⁺.

EtapA B1: Preparación de 6-(3-bromo-5-etil-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo (intermedio I4)



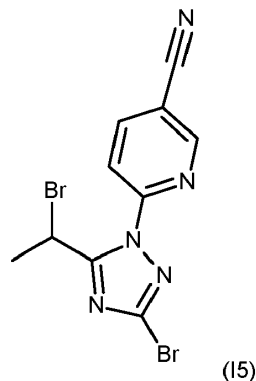
(I4)

Bajo argón, se colocó hidruro de sodio en un vial, y se añadió dimetilformamida seca (20 ml). Una disolución de 3-bromo-5-etil-1H-1,2,4-triazol (CAS: 15777-58-9, 1,00 g, 5,68 mmol) en dimetilformamida seca (6,0 ml) se añadió en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir 6-bromopiridina-3-carbonitrilo (CAS: 139585-70-9, 1,25 g, 6,82 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua (5 x 20 ml), una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 6-(3-bromo-5-etil-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,43 (t, *J* = 7,34 Hz, 3 H) 3,37 (c, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 8,07 - 8,12 (m, 1 H) 8,12 - 8,19 (m, 1 H) 8,76 - 8,83 (m, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,93 min, m/z 280 [M+H⁺].

Etapa B2: Preparación de 6-[3-bromo-5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (intermedio 15)

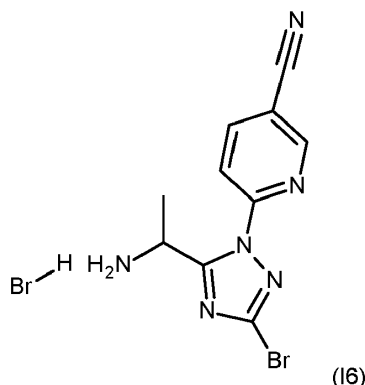


Una mezcla de 6-(3-bromo-5-etil-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo (0,98 g, 3,52 mmol), N-bromosuccinimida (1,94 g, 10,6 mmol, 3,01 equiv.) y peróxido de benzoílo (0,014 g, 0,056 mmol, 0,016 equiv.) en acetonitrilo se calentó durante 14 horas a reflujo (12 ml) en un vial sellado. Se añadieron nuevamente N-bromosuccinimida (0,323 g, 1,76 mmol, 0,50 equiv.) y peróxido de benzoílo (0,029 g, 0,112 mmol, 0,032 equiv.), el vial se purgó con argón, se cerró, y se calentó hasta 80°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 6-[3-bromo-5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 2,22 (d, J= 6,97 Hz, 3 H) 6,37 (c, J= 6,97 Hz, 1 H) 8,08 - 8,14 (m, 1 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 8,84 (d, J=1,47 Hz, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,02 min, m/z 356-358-360 [M+H⁺].

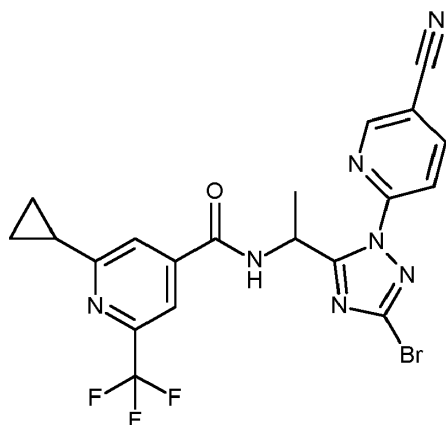
Etapa B3: Preparación de hidrobromuro de 6-[5-(1-aminoetil)-3-bromo-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (intermedio 16)



Una mezcla de 6-[3-bromo-5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (0,57 g, 1,596 mmol) en una disolución de amoníaco (7 M en metanol, 29 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y se usó como bruto en la siguiente etapa.

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,66 min, m/z 293 [M+H⁺] (sin hidrobromuro).

Etapa C: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P20)



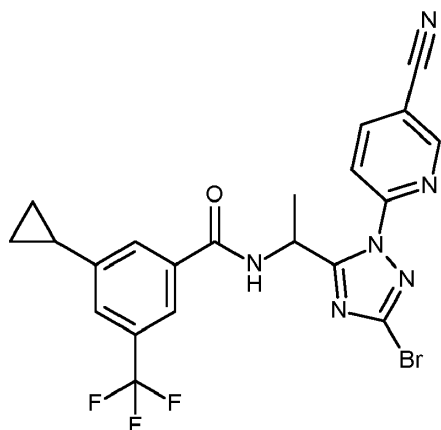
(P20)

Se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,130 ml, 0,746 mmol) a una disolución de hidrobromuro de 6-[5-(1-aminoetil)-3-bromo-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (producto intermedio I6, 0,093 g, 0,249 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (2,49 ml). Después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (intermedio I3, 0,063 g, 0,274 mmol, 1,10 equiv.), seguido de HATU (0,127 g, 0,323 mmol, 1,30 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,05 - 1,22 (m, 4 H) 1,76 (d, J = 6,97 Hz, 3 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 6,39 - 6,51 (m, 1 H) 7,37 (a d, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,14 (dd, J_1 = 8,44 Hz, J_2 = 0,73 Hz, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 1 H) 8,88 (dd, J = 2,20, 0,73 Hz, 1 H).

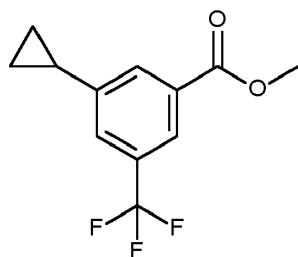
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,13 min, m/z 506-508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P19)



(P19)

Etapa 1: Preparación de 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (intermedio I7)



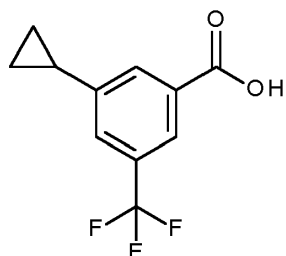
(I7)

Se añadió una disolución de bromuro de propargilo en tolueno (80% en peso, 0,89 g, 0,67 ml) a una suspensión blanca de dímero de 9-BBN (3,0 g, 12 mmol) en 26 ml de tetrahidrofurano seco, bajo argón, para dar una disolución de color amarillo pálido. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio previamente desgasificada (4,4 ml, 18 mmol), para dar una disolución incolora turbia. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en argón. A continuación, la disolución de color amarillo muy pálido resultante se añadió a una disolución de color amarillo claro previamente desgasificada de 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (187331-46-0, 1,5 g, 5,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,30 g, 0,26 mmol) en 52 ml de tetrahidrofurano seco, para dar una disolución de color amarillo claro. La mezcla resultante se agitó durante 19 horas a reflujo. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se inactivó con agua (+ unas pocas gotas de salmuera), y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a vacío a 60°C. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo como un líquido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0,76 - 0,85 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,03 (tt, $J_1 = 8,39$ Hz, $J_2 = 5,00$ Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H).

RMN ^{19}F (377 MHz, cloroformo-d) δ ppm: -62,75 (s, 3 F).

Etapas 2: Preparación de ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico (intermedio I8)



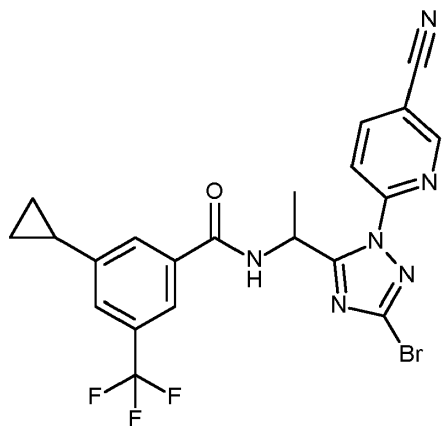
(I8)

Se disolvió 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (7,00 g, 28,7 mmol) en tetrahidrofurano (57,3 ml) y agua (28,7 ml). Después, se añadió hidróxido de litio (1,21 g, 28,7 mmol), y la disolución turbia de color amarillo pálido resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso 1N hasta pH 1-2, y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida a 60°C para producir ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico, que se usó sin más purificación.

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ ppm: 0,79 - 0,85 (m, 2 H) 1,03 - 1,10 (m, 2 H) 2,12 - 2,22 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 13,47 (s a, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,99 min, m/z 229 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapas 3: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P19)



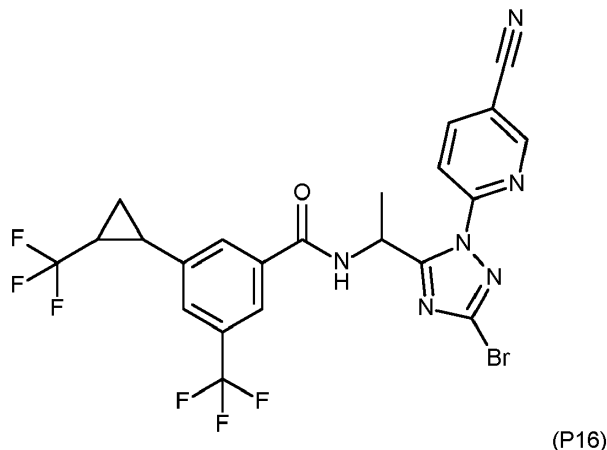
(P19)

El producto deseado se preparó usando las condiciones descritas en la etapa C del Ejemplo 1 para producir N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida.

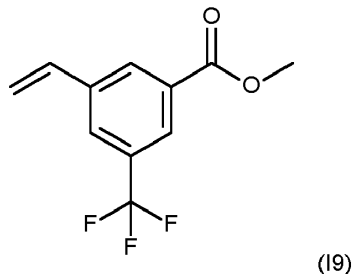
¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0,57 - 0,90 (m, 2 H) 0,91 - 1,24 (m, 2 H) 1,76 (a d, J = 6,60 Hz, 3 H) 1,90 - 2,21 (m, 1 H) 6,23 - 6,64 (m, 1 H) 7,09 - 7,25 (m, 1 H) 7,36 - 7,54 (s, 1 H) 7,60 - 7,72 (s, 1 H) 7,74 - 7,88 (s, 1 H) 8,01 - 8,16 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 1 H) 8,73 - 9,10 (s, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,15 min, m/z 505-507 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P16)



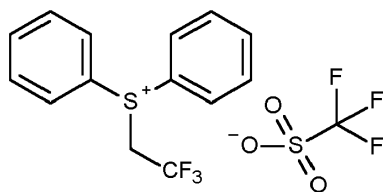
Etapas 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo (intermedio I9)



En un matraz de tres bocas en argón, se disolvió 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (CAS: 187331-46-0, 20 g, 69,24 mmol) en tolueno (312 ml). Después, se añadió tributil(vinil)estaño (25,56 ml, 83,09 mmol), y la disolución resultante se desgasificó con argón durante 10 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,816543 g, 0,69 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 3,98 (s, 3 H) 5,47 (d, J = 11,00 Hz, 1 H) 5,93 (d, J = 17,61 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J₁ = 17,42 Hz, J₂ = 10,82 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H).

Etapas 2: Preparación de trifluorometanosulfonato de difenil(2,2,2-trifluoroetil)sulfonio



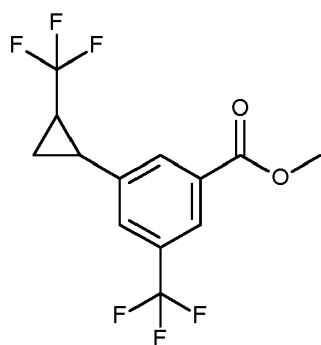
En un autoclave, se mezclaron sulfuro de difenilo (36,43 ml, 211,1 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (6,207 ml, 42,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min a temperatura ambiente, después el autoclave se cerró y se calentó a 150°C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se formó un

precipitado blanco. Se añadieron 75 ml de éter dietílico, después el sólido blanco se filtró. Se lavó cuatro veces con 30 ml de éter dietílico, y entonces se secó a presión reducida.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 5,78 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,89 (d, $J = 8,07$ Hz, 4 H) 7,93 - 8,00 (m, 2 H) 8,37 (dd, $J_1 = 8,62$ Hz, $J_2 = 1,28$ Hz, 4 H).

RMN ^{19}F (377 MHz, cloroformo- d) δ ppm: -78,91 (s, 3 F) -61,26 (s, 3 F).

Etapas 3: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo (intermedio 110)

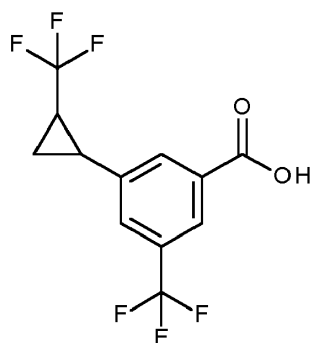


(110)

En un vial en argón, se disolvieron 3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato (1,9 g, 8,3 mmol) y fluoruro de cesio (1,5 g, 9,9 mmol) en dimetilacetamida (33 ml) para dar una disolución incolora que se desgasificó en argón durante 20 min. Se añadió cloruro de 5,10,15,20-tetrafenil-21H,23H-porfina hierro (III) (0,31 g, 0,41 mmol). La reacción se convirtió en una suspensión verde, y también se añadió en porciones difenil(2,2,2-trifluoroetil)sulfonio ácido trifluorometanosulfónico (3,8 g, 9,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano, y después se añadió agua. La capa orgánica se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida a 40°C a 160 mbar. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,48 - 1,55 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 2,46 - 2,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H).

Etapas 4: Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico (111)



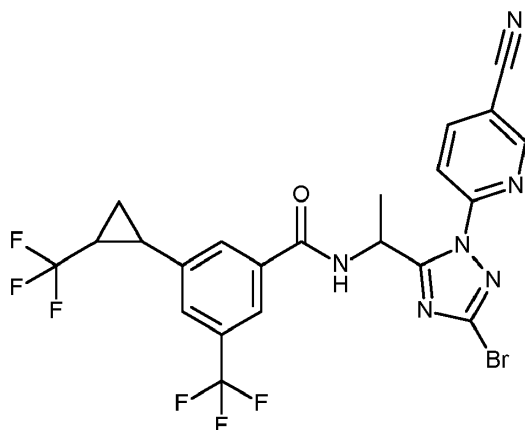
(111)

Se disolvió 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato (1,43 g, 3,80 mmol) en tetrahidrofurano (11,4 ml) y agua (7,60 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,322 g, 7,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas y 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y después se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico 2M. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico.

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 1,40 - 1,47 (m, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,72 (td, $J_1 = 7,70$ Hz, $J_2 = 4,77$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,05 - 8,08 (m, 1 H) 13,54 (s a, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,04 min, m/z 297 $[\text{M-H}]^-$.

Etapas 5: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida (compuesto P16)



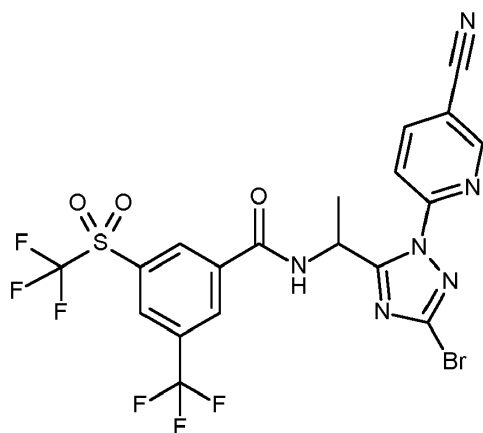
(P16)

El producto deseado se preparó usando las condiciones descritas en la etapa C del Ejemplo 1 para dar N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 1,24 - 1,33 (m, 1 H) 1,48 - 1,56 (m, 1 H) 1,77 (d, J = 7,0 Hz, 3 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,45 - 2,53 (m, 1 H) 6,40 - 6,50 (m, 1 H) 7,16 (a d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 1 H) 8,22 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1 H) 8,88 (dd, J_1 = 2,2 Hz, J_2 = 0,7 Hz, 1 H).

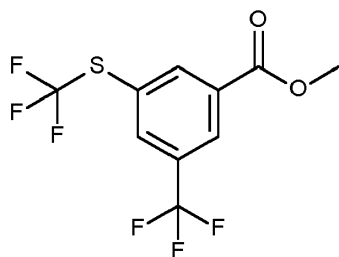
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,18 min, m/z 573-575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzamida (compuesto P17)



(P17)

Etapas 1: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo (intermedio 112)



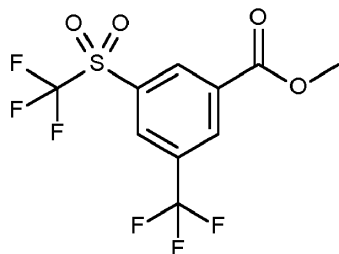
(I12)

Se añadió (2,2'-bipiridina)(trifluorometanotiolato) cobre (CAS 1413732-47-4) (3,9 g, 12 mmol, 2,0 equiv.) a una disolución de 3-yodo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 6,1 mmol) en acetonitrilo (18 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C, y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre una capa de Celite y se concentró. El material bruto se purificó mediante dos

cromatografías ultrarrápidas sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano) para dar el producto deseado como una goma amarilla (1,5 g, 4,9 mmol).

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,02 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H). LC-MS (Método 4): tiempo de retención 1,21 min, m/z 279 [M - MeO + H]⁺.

Etap 2: Preparación de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (intermedio 113)



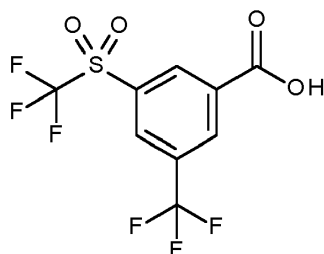
(I13)

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,3 g, 11 mmol, 2,1 equiv.) en porciones a una disolución enfriada a 0°C de 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (intermedio I13, preparado como se describe anteriormente) (1,8 g, 5,3 mmol) en diclorometano (16 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (2,3 g, 11 mmol, 2,1 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El precipitado formado se filtró. El filtrado se lavó con disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 4,07 (s, 3 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,70 - 8,80 (m, 1 H) 8,84 - 8,91 (m, 1 H).

RMN ¹⁹F (377 MHz, cloroformo-d) δ ppm: -77,49 (s, 3 F) -62,96 (s, 3 F)

Etap 3: Preparación de ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoico (114)

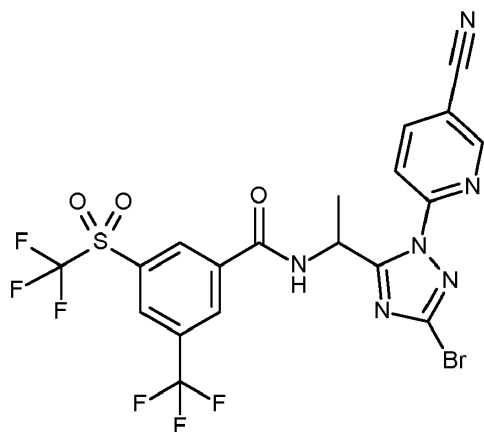


(I14)

Se cargó 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (1,8 g, 5,4 mmol) en un matraz, y se disolvió en tetrahidrofurano (16 ml) y agua (11 ml). A esta mezcla se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,26 g, 11 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y después se concentraron para proporcionar ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzoico que se usó sin más purificación.

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm: 8,68 (s, 2 H) 8,71 - 8,76 (m, 1 H) 13,33 - 15,22 (m, 1 H).

Etap 4: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzamida (compuesto P17)



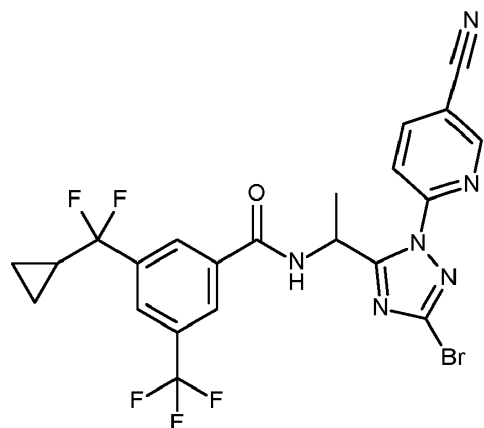
(P17)

El producto deseado se preparó usando las condiciones descritas en la etapa C del Ejemplo 1 para producir N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonyl)benzamida.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,80 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 6,37 - 6,59 (m, 1 H) 7,42 - 7,64 (m, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 1 H) 8,19 - 8,30 (m, 1 H) 8,34 - 8,49 (s, 1 H) 8,49 - 8,59 (s, 1 H) 8,59 - 8,73 (s, 1 H) 8,84 - 8,98 (s, 1 H).

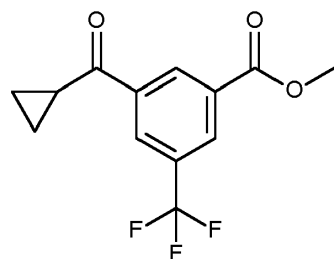
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,15 min, m/z 597-599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P21)



(P21)

Etapas 1: Preparación de 3-(ciclopropanocarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (intermedio I15)



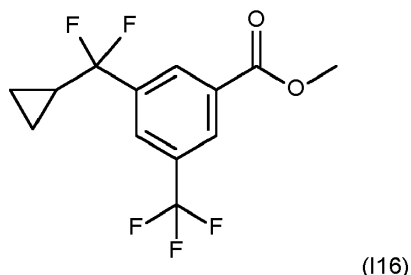
(I15)

Se recogió 3-yodo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (10 g, 28,78 mmol) en tetrahidrofurano (115 ml) bajo argón. La disolución de color pardo pálido resultante se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco/acetona. La disolución Turbo-Grignard 1,3 M en tetrahidrofurano (31 ml, 40,29 mmol) se añadió gota a gota con una jeringa durante 20 minutos para dar directamente una disolución oscura mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadieron simultáneamente cianuro cuproso (3,125 g, 34,5 mmol) y cloruro de litio anhidro (1,479 g, 34,5 mmol) para dar una suspensión oscura. La mezcla resultante se agitó de nuevo a -78°C durante 15 minutos. Finalmente, se añadió gota a gota durante 5 minutos cloruro de ciclopropanocarbonilo (5,340 ml, 57,5 mmol) (la temperatura alcanzó un máximo de -68°C). La mezcla resultante se

agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos para dar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C , y se inactivó lentamente con 20 ml de metanol. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente, y la suspensión obtenida se filtró sobre Celite. Se añadieron al filtrado cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida a 40°C . El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(ciclopropanocarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 1,16 - 1,22 (m, 2 H) 1,35 (quin, $J = 3,76$ Hz, 2 H) 2,74 (tt, $J_1 = 7,84$ Hz, $J_2 = 4,45$ Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 8,45 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H) 8,51 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

Etapas 2: Preparación de 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (intermedio I16)

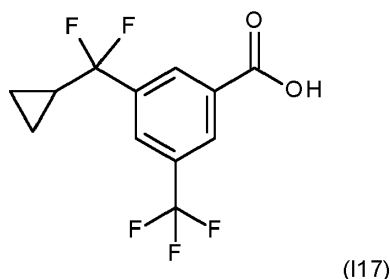


Se recogió 3-(ciclopropanocarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (5,5 g, 20 mmol) en 2,2-difluoro-1,3-dimetilimidazolidina (36 ml, 280 mmol) bajo argón para dar una disolución de color amarillo claro. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 110°C para dar una disolución de color marrón claro. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió gota a gota a 1,0 l de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio agitada vigorosamente a 0°C (la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C). La mezcla resultante (pH 8-9) se extrajo entonces 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida a 50°C . El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm: 0,73 - 0,79 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 1 H) 8,00 (d, $J = 0,73$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H).

RMN ^{19}F (377 MHz, cloroformo- d) δ ppm: -98,40 (s, 3 F) -62,81 (s, 2 F).

Etapas 3: Preparación de ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico (I17)

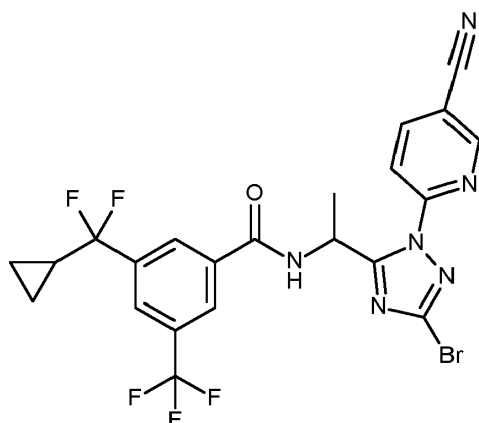


Se recogió 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (4,45 g, 15,1 mmol) en tetrahidrofurano (30,3 ml) y agua (15,1 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,833 g, 19,7 mmol), y la disolución turbia incolora resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso 1N hasta pH 1-2, y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida a 60°C para proporcionar 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico, que se usó sin más purificación.

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm: 0,62 - 0,84 (m, 4 H) 1,65 - 1,97 (m, 1 H) 7,93 - 8,23 (m, 1 H) 8,23 - 8,51 (m, 2 H) 13,24 - 14,48 (m, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,03 min, m/z 279 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapas 4: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida (compuesto P21)



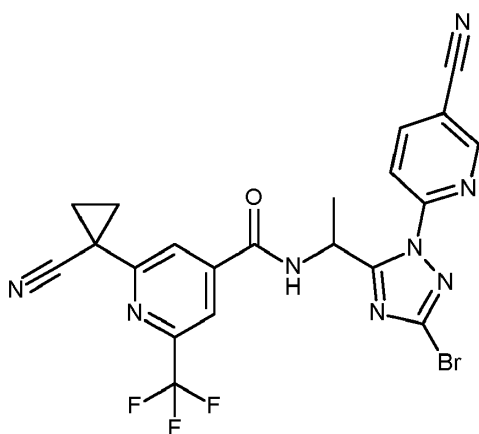
(P21)

El producto deseado se preparó usando las condiciones descritas en la etapa C del Ejemplo 1 para proporcionar N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0,70 - 0,80 (m, 2 H) 0,81 - 0,91 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 1 H) 1,78 (d, J = 6,60 Hz, 3 H) 6,36 - 6,58 (m, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (s, 1 H) 8,08 - 8,18 (m, 3 H) 8,18 - 8,27 (m, 1 H) 8,77 - 8,96 (s, 1 H).

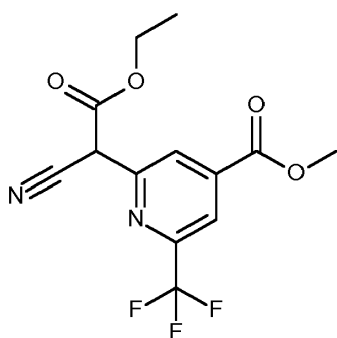
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,17 min, m/z 555-557 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P2)



(P2)

Etapas 1: Preparación de 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (intermedio I18)



(I18)

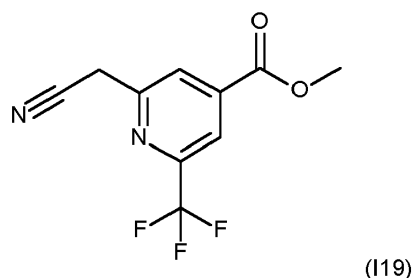
Se disolvió 2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (1,05 g, 4,40 mmol) en dimetilsulfóxido (13,2 ml). Entonces se añadieron sucesivamente a temperatura ambiente 2-cianoacetato de etilo (0,702 ml, 6,60 mmol),

carbonato de potasio (1,535 g, 11,00 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,145 g, 0,440 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 90°C, y después se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La masa de reacción se diluyó con 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo, se enfrió hasta 0-10°C, y se inactivó lentamente con ácido clorhídrico 1 N a través de un embudo de goteo hasta pH 3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a 50°C. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo en ciclohexano para proporcionar 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,36 - 1,43 (m, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,34 (c, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 14,46 - 14,67 (m, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,01 min, *m/z* 317 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 2-(1-cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (I19)

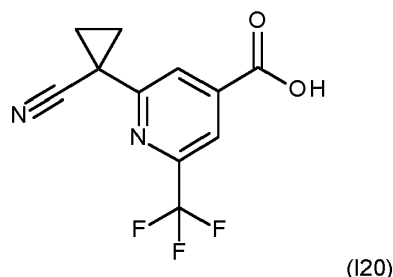


A una disolución de 2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (0,800 g, 2,53 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió cloruro de sodio (0,299 g, 5,06 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 95°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3*50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se contrajeron a presión reducida para proporcionar 2-(1-cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo, que se usó sin más purificación.

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,05 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,89 min, *m/z* 243 [M-H]⁻.

Etapla 3: Preparación de ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (I20)

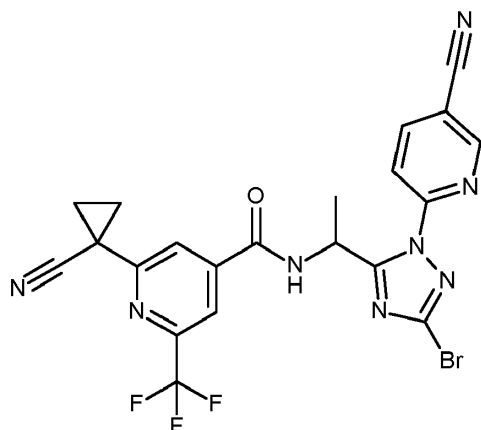


Se disolvió 2-(1-cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,20 mmol) en dimetilformamida (2 ml). Se añadió hidruro de sodio (24 mg, 0,61 mmol) a temperatura ambiente, y la disolución incolora se convirtió en una suspensión de color púrpura oscuro. Después de 10 min, se añadió 1,2-dibromoetano (0,02 ml, 0,24 mmol), y la suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio a 0-5°C, y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para producir ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico.

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ ppm: 1,76 - 1,83 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 2 H) 8,07 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 13,35 - 15,45 (m, 1 H).

LC-MS (método 4): tiempo de retención 0,89 min, *m/z* 255 [M-H]⁻.

Etapla 4: Preparación de N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (compuesto P2)



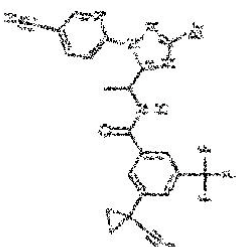
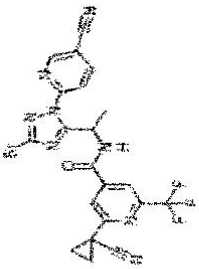
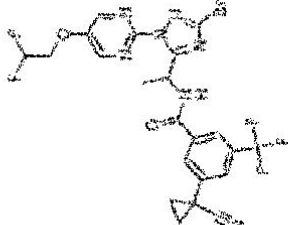
(P2)

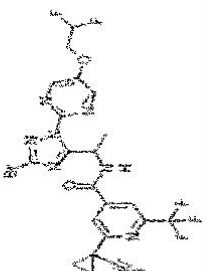
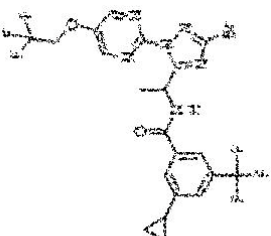
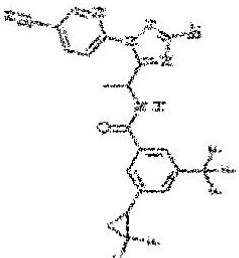
Se añadió ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (intermedio I3, 0,097 g, 0,321 mmol, 0,80 equiv.) a una disolución de hidrobromuro de 6-[5-(1-aminoetil)-3-bromo-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (intermedio I6, 0,150 g, 0,401 mmol, 1,00 equiv.) en dimetilformamida (2,41 ml) con N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,206 ml, 1,20 mmol, 3,00 equiv.). Después de 5 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió HATU (0,229 g, 0,602 mmol, 1,50 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron cuatro veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida.

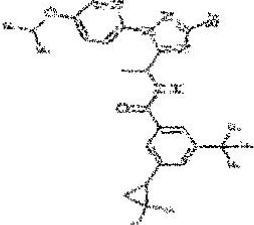
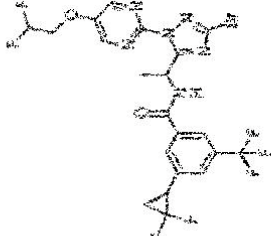
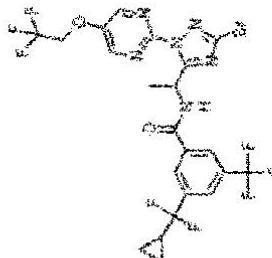
^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,79 (d, $J = 6,97$ Hz, 3 H) 1,84 - 1,90 (m, 2 H) 1,92 - 1,98 (m, 2 H) 6,47 (dd, $J_1 = 7,70$ Hz, $J_2 = 6,97$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 1 H) 7,90 (d, $J = 1,10$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,17 (m, 1 H) 8,19 - 8,21 (m, 1 H) 8,21 - 8,26 (m, 1 H) 8,90 (dd, $J_1 = 2,20$ Hz, $J_2 = 0,73$ Hz, 1 H).

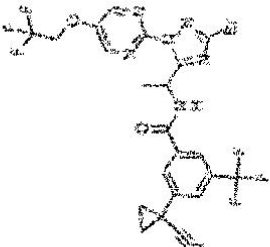
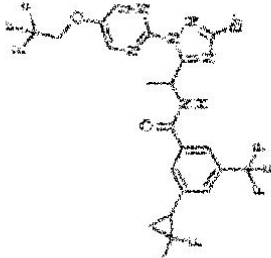
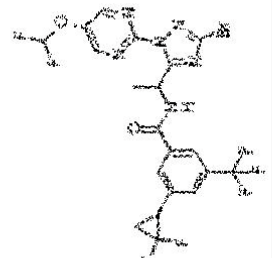
LC-MS (método 4): tiempo de retención 1,09 min, m/z 531-533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

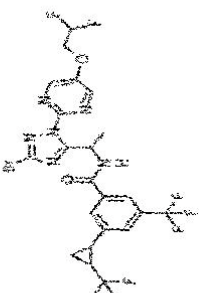
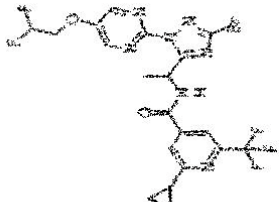
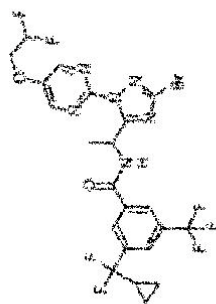
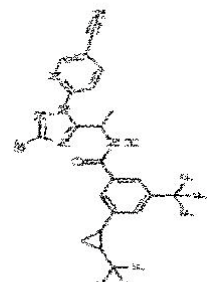
Tabla P: Ejemplos de compuestos de fórmula I

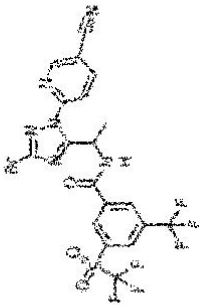
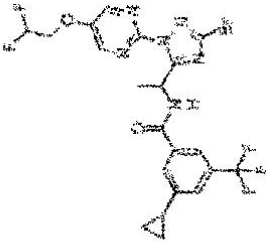
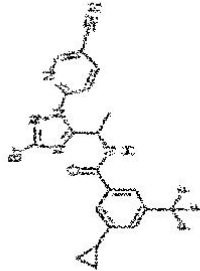
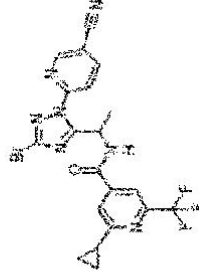
Entrada	Nombre según la IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	[M+H] ⁺ (experimental)	Procedimiento	P.F. °C
P1	N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida					104 - 106
P2	N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		1,10	531	1	
P3	N-[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida		105	587	3	98 - 100

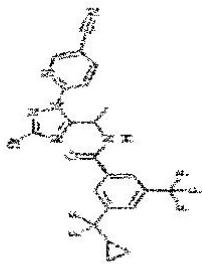
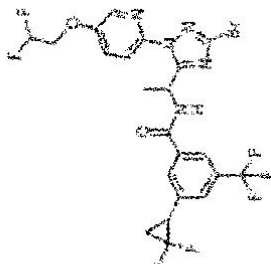
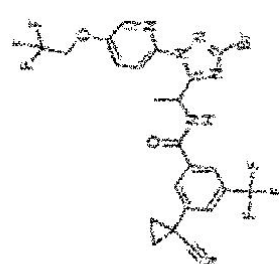
P4	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxy)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil)-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		105	586	1		
P5	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxy)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida		1,16	580	3		94 - 96
P6	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil)-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida						162 - 164

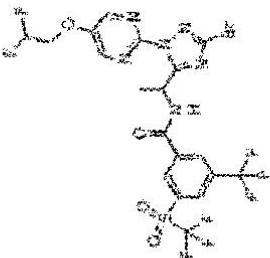
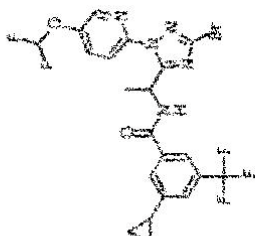
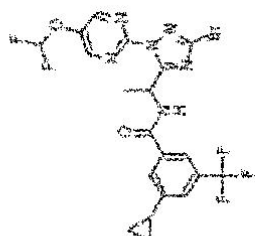
P7	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida					78 - 80
P8	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida		1,10	598	3	97 - 98
P9	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida		118	630	3	193 - 195

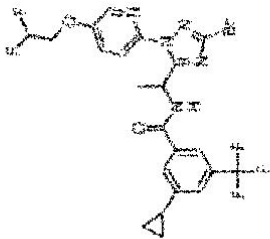
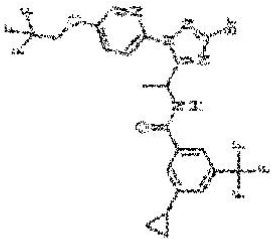
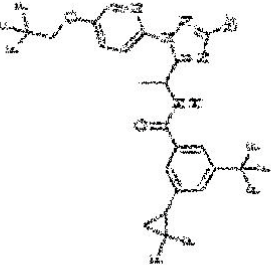
P10	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida		1,09	606	3	108 - 110
P11	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-yl]etil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida		113	616	3	99 - 101
P12	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida					164 - 166

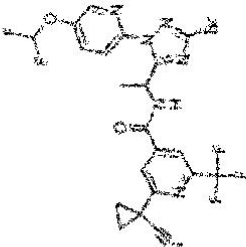
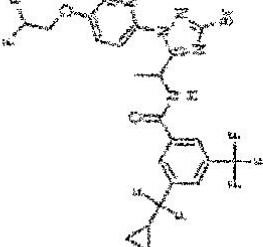
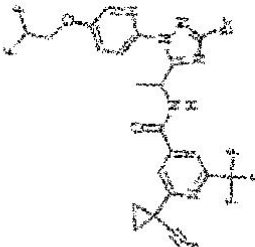
P13	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetossi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		1,14	629	1		
P14	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetossi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		108	562	1	86 - 88	
P15	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetossi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida		1,13	611	1		
P16	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzamida		1,18	575	1		

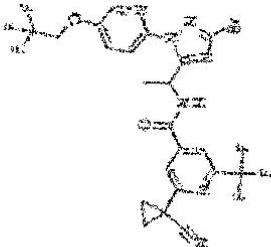
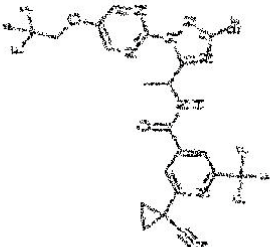
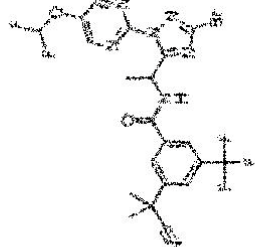
P17	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzamida		1,15	599	1		
P18	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetossi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida		110	563	1		149 - 151
P19	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida		1,15	505	1		
P20	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		113	508	1		

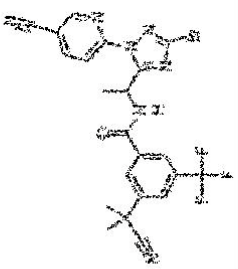
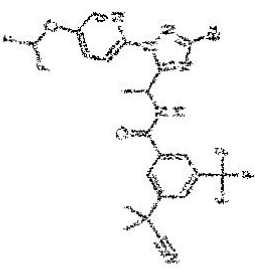
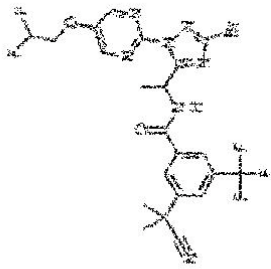
P21	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida		117	555	1		
P22	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida						149 - 151
P23	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-cianociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida						179 - 181

P24	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3-(trifluoromethyl)-5-(trifluoromethylsulfonyl)benzamide		1,11	655	1	190 - 191
P25	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(difluoromethoxy)-2-pyridyl]-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)benzamide					138 - 140
P26	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(difluoromethoxy)pyrimidin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-3-cyclopropyl-5-(trifluoromethyl)benzamide					95 - 100

P27	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroethoxy)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-iljetil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida		170 - 172
P28	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-iljetil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzamida		155 - 157
P29	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-iljetil]-3-(2,2-difluorociclopropil)-5-(trifluorometil)benzamida		152 - 154

P30	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		152 - 154
P31	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzamida		140 - 142
P32	<i>N</i> -[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		147 - 149

P33	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridin-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl]-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		82 - 84
P34	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-yl]etil)-2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida		157 - 159
P35	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-yl]etil)-3-(1-ciano-1-metilel)-5-(trifluorometil)benzamida		171 - 173

P36	N-[1-[5-bromo-2-(5-ciano-2-piridil)-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida					110 - 112
P37	N-[1-[5-bromo-2-[5-(difluorometoxi)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida					74 - 76
P38	N-[1-[5-bromo-2-[5-(2,2-difluoroetoxi)pirimidin-2-il]-1,2,4-triazol-3-il]etil]-3-(1-ciano-1-metiletil)-5-(trifluorometil)benzamida		1,07	589	3	106 - 108

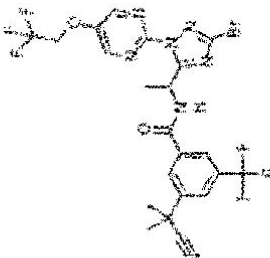
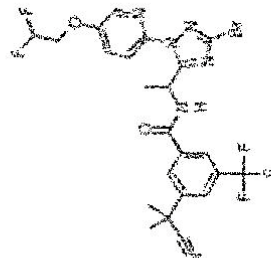
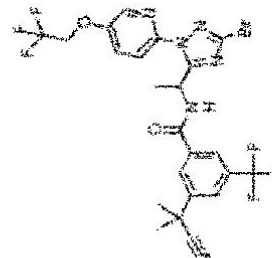
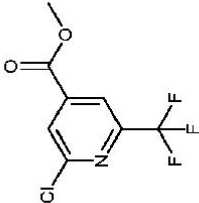
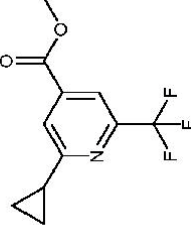
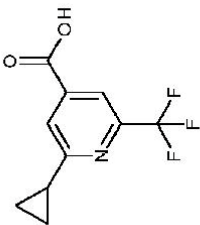
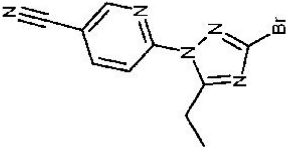
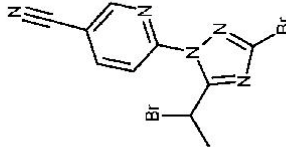
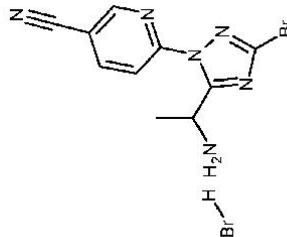
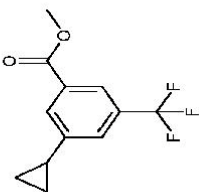
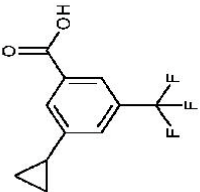
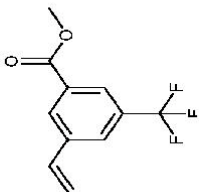
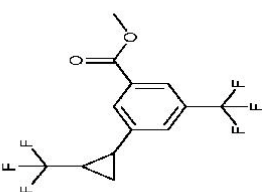
P39	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-2-yl]-1,2,4-triazol-3-yl]ethyl)-3-(1-ciano-1-metiletil)-5-(trifluorometil)benzamida		1,11	607	3	106 - 108
P40	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-yl]etil)-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida					147 - 149
P41	<i>N</i> -(1-[5-bromo-2-[5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-piridil]-1,2,4-triazol-3-yl]etil)-3-(1-ciano-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)benzamida					150 - 152

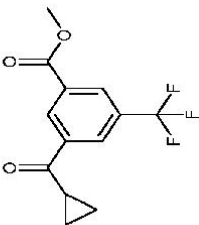
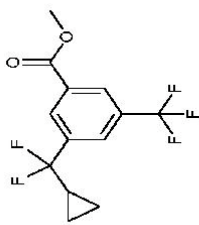
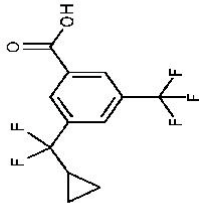
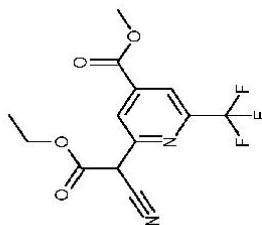
Tabla Q Tabla de Intermedios

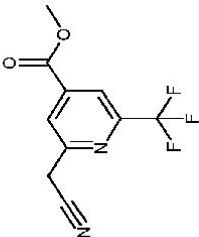
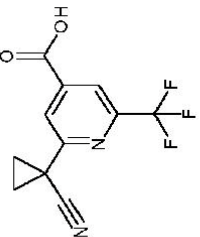
Entrada	Nombre según la IUPAC	ESTRUCTURA	RT (min)	m/z (medido)	Procedimiento	RMN
I1	2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo					¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,04 (s, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 1,10 Hz, 1 H).
I2	2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo		112	246 [M+H] ⁺	1	
I3	Ácido 2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico		0,94	232 [M+H] ⁺	1	

I4	6-(3-bromo-5-etil-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo		0,93	280	1	
I5	6-[3-bromo-5-(1-bromoetil)-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo		1,02	356-358-360 [M+H] ⁺	1	
I6	hidrobromuro de 6-[5-(1-aminoetil)-3-bromo-1,2,4-triazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo		0,66	293 [M+H] ⁺ (sin hidrobromuro)	1	

I7	3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0,76 - 0,85 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 2,03 (tt, J ₁ = 8,39 Hz, J ₂ = 5,00 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,52 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 0,73 Hz, 1 H). RMN ¹⁹ F (377 MHz, cloroformo-d) δ ppm: - 62,75 (s, 3 F).
I8	ácido 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)benzoico		0,99	229 [M-H] ⁺	1		
I9	3-(trifluorometil)-5-vinil-benzoato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 3,98 (s, 3 H) 5,47 (d, J = 11,00 Hz, 1 H) 5,93 (d, J = 17,61 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J ₁ = 17,42 Hz, J ₂ = 10,82 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H).
I10	3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,25 - 1,34 (m, 1 H) 1,48 - 1,55 (m, 1 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H) 2,46 - 2,53 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H).

I11	ácido 3-(trifluorometil)-5-[2-(trifluorometil)ciclopropil]benzoico		104	297 [M-H] ⁻	1	
I12	3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo					¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,02 (s, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,44 (s, 1H), 8,53 (s, 1 H).
I13	3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoato de metilo					¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo) δ ppm 4,07 (s, 3 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,70 - 8,80 (m, 1 H) 8,84 - 8,91 (m, 1 H). RMN ¹⁹ F (377 MHz, cloroformo-d) δ ppm: -77,49 (s, 3 F) -62,96 (s, 3 F).
I14	ácido 3-(trifluorometil)-5-(trifluorometilsulfonil)benzoico					¹ H RMN (400 MHz, dimethylsulfoxide-d6) δ ppm: 8,68 (s, 2 H) 8,71 - 8,76 (m, 1 H) 13,33 - 15,22 (m, 1 H).

I15	3-(ciclopropanecarbonil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 1,16 - 1,22 (m, 2 H) 1,35 (quin, J = 3,76 Hz, 2 H) 2,74 (tt, J ₁ = 7,84 Hz, J ₂ = 4,45 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 8,45 (d, J = 0,73 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 0,73 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H).
I16	3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 0,73 - 0,79 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 1 H) 8,00 (d, J = 0,73 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H). ¹⁹ F RMN (377 MHz, cloroformo-d) δ ppm: - 98,40 (s, 3 F) -62,81 (s, 2 F).
I17	ácido 3-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-(trifluorometil)benzoico		1,03	279 [M-H] ⁺	1		
I18	2-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo		1,01	317 [M+H] ⁺	1		

I19	2-(cianometil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo						¹ H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 4,05 (s, 3 H) 4,13 (s, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H).
I20	ácido 2-(1-cianociclopropil)-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico		0,89	255 [M-H] ⁻	1		

La actividad de las composiciones según la invención puede ampliarse considerablemente y adaptarse a las circunstancias predominantes, mediante la adición de otros ingredientes activos 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 fitotoxicidad reducida, los insectos pueden controlarse en sus diferentes etapas de desarrollo o un mejor comportamiento durante su producción, por ejemplo, durante la molienda o la mezcladura, durante su almacenamiento o durante su uso.

Adiciones adecuadas a los ingredientes activos aquí son, por ejemplo, representantes de las siguientes clases de principios activos: compuestos organofosforados, derivados de nitrofenol, tioureas, hormonas juveniles, formamidinas, derivados de benzofenona, ureas, derivados de pirrol, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorados, acilureas, derivados de piridilmetilenamino, macrólidos, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

Se prefieren las siguientes mezclas de los compuestos de fórmula I con ingredientes activos (en las que la abreviatura "TX" significa "un compuesto seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y Tabla P"):

un adyuvante seleccionado del grupo de sustancias que consisten en aceites de petróleo (nombre alternativo) (628) + TX,

una sustancia activa para el control de insectos seleccionada de Abamectina + TX, Acequinocilo + TX, Acetamiprida + TX, Acetoprol + TX, Acrinatrina + TX, Acinonapir + TX, Afidopiropeno + TX, Afoxalaner + TX, Alanicarb + TX, Aletrina + TX, Alfa-Cipermetrina + TX, Alfametrina + TX, Amidoflomet + TX, Aminocarb + TX, Azociclotina + TX, Bensultap + TX, Benzoximato + TX, Benzpirimoxano + TX, Betaciflutrina + TX, Beta-cipermetrina + TX, Bifenazato + TX, Bifentrina + TX, Binapacril + TX, Bioaletrina + TX, Bioaletrina isómero de S)-ciclopentilo + TX, Bioresmetrina + TX, Bistriflurón + TX, Broflanilida + TX, Broflutrinato + TX, Bromofos-etilo + TX, Buprofezina + TX, Butocarboxim + TX, Cadusafos + TX, Carbarilo + TX, Carbosulfán + TX, Cartap + TX, Número CAS: 1472050-04-6 + TX, Número CAS: 1632218-00-8 + TX, Número CAS: 1808115-49-2 + TX, Número CAS: 2032403-97-5 + TX, Número CAS: 2044701-44-0 + TX, Número CAS: 2128706-05-6 + TX, Número CAS: 2249718-27-0 + TX, Clorantiraniliprol + TX, Clordano + TX, Clorfenapir + TX, Cloropraletrina + TX, Cromafenozida + TX, Clenpirina + TX, Cloetocarb + TX, Clotianidina + TX, N-metilcarbamato de 2-clorofenilo (CPMC) + TX, Cianofenfos + TX, Ciantraniliprol + TX, Ciclaniliprol + TX, Ciclobutrifluram + TX, Cicloprotrina + TX, Cicloxaprida + TX, Cicloxaprida + TX, Cienopirafeno + TX, Cietpirafeno (o Etipirafeno) + TX, Ciflometofeno + TX, Ciflutrina + TX, Cihalodiamida + TX, Cihalotrina + TX, Cipermetrina + TX, Cifenotrina + TX, Ciromazina + TX, Deltametrina + TX, Diafentiurón + TX, Dialifos + TX, Dibrom + TX, Dicloromezotiaz + TX, Diflovidazina + TX, Diflubenzurón + TX, dimpropyridaz + TX, Dinactina + TX, Dinocap + TX, Dinotefurano + TX, Dioxabenzofos + TX, Emamectina + TX, Empentrina + TX, Épsilon - momfluorotrina + TX, Épsilon-metoflutrina + TX, Esfenvalerato + TX, Etona + TX, Etiprol + TX, Etofenprox + TX, Etoxazol + TX, Famphur + TX, Fenazaquina + TX, Fenflutrina + TX, Fenitrotrona + TX, Fenobucarb + TX, Fenotiocarb + TX, Fenoxicarb + TX, Fenpropatrina + TX, Fenpiroximato + TX, Fensulfotona + TX, Fentiona + TX, Fentinacetato + TX, Fenvalerato + TX, Fipronilo + TX, Flometoquina + TX, Flonicamida + TX, Fluaciripirim + TX, Fluazaindolinazina + TX, Fluazuron + TX, Flubendiamida + TX, Flubencimina + TX, Flucitrinato + TX, Flucicloxuron + TX, Flucitrinato + TX, Fluensulfona + TX, Flufenerim + TX, Flufenprox + TX, Flufiprol + TX, Fluhexafon + TX, Flumetrina + TX, Fluopiram + TX, Flupentiofenox + TX, Flupiradifurona + TX, Flupirimina + TX, Fluralaner + TX, Fluvalinato + TX, Fluxametamida + TX, Fostiazato + TX, Gamma-Cihalotrina + TX, Gossypure™ + TX, Guadipir + TX, Halofenozida + TX, Halofenozida + TX, Halofenprox + TX, Heptaflutrina + TX, Hexitiazox + TX, Hidrametilnon + TX, Imiciafos + TX, Imidacloprida + TX, Imiprotrina + TX, Indoxacarb + TX, Yodometano + TX, Iprodiona + TX, Isocicloseram + TX, Isotioato + TX, Ivermectina + TX, Kappa-bifentrina + TX, Kappa-teflutrina + TX, Lambda-Cihalotrina + TX, Lepimectina + TX, Lufenuron + TX, Metaflumizona + TX, Metaldehído + TX, Metam + TX, Metomilo + TX, Metoxifenozida + TX, Metoflutrina + TX, Metolcarb + TX, Mexacarbato + TX, Milbemesctina + TX, Momfluorotrina + TX, Niclosamida + TX, Nitenpiram + TX, Nitiazina + TX, Ometoato + TX, Oxamilo + TX, Oxazosufilo + TX, Paration-etilo + TX, Permetrina + TX, Fenotrina + TX, Fosfocarb + TX, Butóxido de piperonilo + TX, Pirimicarb + TX, Pirimifos-etilo + TX, Virus de la polihedrosis + TX, Praletina + TX, Profenofos + TX, Profenofos + TX, Proflutrina + TX, Propargito + TX, Propetamfos + TX, Propoxur + TX, Protiofos + TX, Protrifenbute + TX, Piflubumida + TX, Pimetrozina + TX, Piraclofos + TX, Pirafluprol + TX, Piridabeno + TX, Piridalilo + TX, Pirifluquinazona + TX, Pirimidifeno + TX, Primoestrobina + TX, Piriprol + TX, Piriproxifeno + TX, Resmetrina + TX, Sarolaner + TX, Selamectina + TX, Silafluofeno + TX, Espinetoram + TX, Espinosad + TX, Espirodiclofeno + TX, Espiromesifeno + TX, Espiropidiona + TX, Espirotetramat + TX, Sulfoaxflor + TX, Tebufenozida + TX, Tebupirifos + TX, Tebupirifos + TX, Teflutrina + TX, Temefos + TX, Tetracloraniliprol + TX, Tetradifon + TX, Tetrametrina + TX, Tetrametilflutrina + TX, Tetranactina + TX, Tetraniliprol + TX, Theta-cipermetrina + TX, Tiacloprida + TX, Tiamethoxam + TX, Tiociclam + TX, Tiodicarb + TX, Tiofanox + TX, Tiometon + TX, Tiosultap + TX, Tioxazafeno + TX, Tolfenpirad + TX, Toxafeno + TX, Tralometrina + TX, Transflutrina + TX, Triazamato + TX, Triazofos + TX, Triclorfon + TX, Tricloronato + TX, Triclorfon + TX, Triflumezopirim + TX, Ticlopirazoflor + TX, Zeta-Cipermetrina + TX, Extracto de algas y producto de fermentación derivado de melassa + TX, Extracto de algas y producto de fermentación derivado de melassa que comprende urea + TX, aminoácidos + TX, potasio y molibdeno y manganeso quelado con EDTA + TX, Extracto de algas y productos vegetales fermentados + TX, extracto de

- algas marinas y productos vegetales fermentados que comprenden fitohormonas + TX, vitaminas + TX, cobre quelado con EDTA + TX, zinc + TX y hierro + TX, Azadiractina + TX, *Bacillus aizawai* + TX, *Bacillus chitosporus* AQ746 (Nº de Acceso de NRRL B-21 618) + TX, *Bacillus firmus* + TX, *Bacillus kurstaki* + TX, *Bacillus mycoides* AQ726 (Nº de Acceso de NRRL B-21664) + TX, *Bacillus pumilus* (Nº de Acceso de NRRL B-30087) + TX, *Bacillus pumilus* AQ717 (Nº de Acceso de NRRL B-21662) + TX, *Bacillus* sp. AQ178 (Nº de Acceso de ATCC 53522) + TX, *Bacillus* sp. AQ175 (Nº de Acceso de ATCC 55608) + TX, *Bacillus* sp. AQ177 (Nº de Acceso de ATCC 55609) + TX, *Bacillus subtilis* sin especificar + TX, *Bacillus subtilis* AQ153 (Nº de Acceso de ATCC 55614) + TX, *Bacillus subtilis* AQ30002 (Nº de Acceso de NRRL B-50421) + TX, *Bacillus subtilis* AQ30004 (Nº de Acceso de NRRL B- 50455) + TX, *Bacillus subtilis* AQ713 (Nº de Acceso de NRRL B-21661) + TX, *Bacillus subtilis* AQ743 (Nº de Acceso de NRRL B-21665) + TX, *Bacillus thuringiensis* AQ52 (Nº de Acceso de NRRL B-21619) + TX, *Bacillus thuringiensis* BD#32 (Nº de Acceso de NRRL B-21530) + TX, *Bacillus thuringiensis* subespec. *kurstaki* BMP 123 + TX, *Beauveria bassiana* + TX, D-limoneno + TX, Granulovirus + TX, Harpina + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa armigera* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Helicoverpa zea* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis virescens* + TX, Nucleopolihedrovirus de *Heliothis punctigera* + TX, *Metarhizium* spp. + TX, *Muscodorus albus* 620 (Nº de Acceso de NRRL 30547) + TX, *Muscodorus roseus* A3-5 (Nº de Acceso de NRRL 30548) + TX, productos a base de árbol de neem + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* + TX, *Paecilomyces lilacinus* + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Pasteuria penetrans* + TX, *Pasteuria ramosa* + TX, *Pasteuria thornei* + TX, *Pasteuria usgae* + TX, P-cimeno + TX, virus de la granulosis de *Plutella xylostella* + TX, nucleopolihedrovirus de *Plutella xylostella* + TX, Virus de la polihedrosis + TX, piretro + TX, QRD 420 (una mezcla de terpenoides) + TX, QRD 452 (una mezcla de terpenoides) + TX, QRD 460 (una mezcla de terpenoides) + TX, Quillaja saponaria + TX, *Rhodococcus globerulus* AQ719 (Nº de Acceso de NRRL B-21663) + TX, Nucleopolihedrovirus de *Spodoptera frugiperda* + TX, *Streptomyces galbus* (Nº de Acceso de NRRL 30232) + TX, *Streptomyces* sp. (Nº de Acceso de NRRL B-30145) + TX, mezcla de terpenoides + TX, y *Verticillium* spp.,
- un algicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en betoxazina [CCN] + TX, dioctanoato de cobre (nombre 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 IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre IUPAC) (347) + TX,
- un antihelmíntico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en abamectina (1) + TX, crufomato (1011) + TX, Ciclobutrifluram + 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,
- un avicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en cloralosa (127) + TX, endrina (1122) + TX, fention (346) + TX, piridin-4-amina (nombre IUPAC) (23) y estricnina (745) + TX,
- un bactericida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 1-hidroxi-1*H*-piridin-2-tiona (nombre IUPAC) (1222) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre IUPAC) (748) + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina (446) + TX, bronopol (97) + TX, dioctanoato de cobre (nombre IUPAC) (170) + TX, hidróxido de cobre (nombre 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 IUPAC) (1308) + TX, nitrapirina (580) + TX, octilina (590) + TX, ácido oxolínico (606) + TX, oxitetraciclina (611) + TX, hidroxiquinolinsulfato de potasio (446) + TX, probenazol (658) + TX, estreptomina (744) + TX, sesquisulfato de estreptomina (744) + TX, tecloftalam (766) + TX, y tiomersal (nombre alternativo) [CCN] + TX,
- un agente biológico seleccionado del grupo de sustancias que consiste en *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, *Anagrus atomus* (nombre alternativo) (29) + TX, *Aphelinus abdominalis* (nombre alternativo) (33) + TX, *Aphidius colemani* (nombre alternativo) (34) + TX, *Afidolates 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 poliedrosis nuclear de la multicápside 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 riobravus* (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,

un esterilizante del suelo seleccionado del grupo de sustancias que consiste en yodometano (nombre IUPAC) (542) y bromuro de metilo (537) + TX,

un quimioesterilizante seleccionado del grupo de sustancias que consiste en afolato [CCN] + TX, bisazir (nombre alternativo) [CCN] + TX, busulfán (nombre alternativo) [CCN] + TX, diflubenzurón (250) + TX, dimatíf (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, una feromona de insecto seleccionada del grupo de sustancias que consiste en acetato de (*E*)-dec-5-en-1-ilo con (*E*)-dec-5-en-1-ol (nombre IUPAC) (222) + TX, acetato de (*E*)-tridec-4-en-1-ilo (nombre IUPAC) (829) + TX, (*E*)-6-metilhept-2-en-4-ol (nombre IUPAC) (541) + TX, acetato de (*E,Z*)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo (nombre 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 IUPAC) (782) + TX, (*Z*)-tetradec-9-en-1-ol (nombre IUPAC) (783) + TX, acetato de (*Z*)-tetradec-9-en-1-ilo (denominación IUPAC) (784) + TX, acetato de (7*E*,9*Z*)-dodeca-7,9-dien-1-ilo (denominación IUPAC) (283) + TX, acetato de (9*Z*,11*E*)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo (denominación IUPAC) (780) + TX, acetato de (9*Z*,12*E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (781) + TX, 14-metiloctadec-1-eno (nombre IUPAC) (545) + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona (nombre IUPAC) (544) + TX, alfa-multistriatina (nombre alternativo) [CCN] + TX, brevicomina (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlure (nombre alternativo) [CCN] + TX, codlemona (nombre alternativo) (167) + TX, cuelure (nombre alternativo) (179) + TX, disarlure (277) + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo (nombre IUPAC) (286) + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo (nombre IUPAC) (287) + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (284) + TX, dominicalure (nombre alternativo) [CCN] + TX, 4-metiloctanoato de etilo (nombre 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, metil-eugenol (nombre alternativo) (540) + TX, muscalure (563) + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (588) + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo (nombre IUPAC) (589) + TX, orflure (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 IUPAC) (785) + TX, trimedlure (839) + TX, trimedlure A (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₁ (nombre alternativo) (839) + TX, trimedlure B₂ (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 que consiste en 2-(octiltio)etanol (nombre IUPAC) (591) + TX, butopironoxilo (933) + TX, butoxi(polipropilenglicol) (936) + TX, adipato de dibutilo (nombre IUPAC) (1046) + TX, ftalato de dibutilo (1047) + TX, succinato de dibutilo (nombre IUPAC) (1048) + TX, dietiltoluamida [CCN] + TX, carbato de dimetilo [CCN] + TX, ftalato de dimetilo [CCN] + TX, etilhexanodiol (1137) + TX, hexamida [CCN] + TX, metoquin-butilo (1276) + TX, metilneodecanamida [CCN] + TX, oxamato [CCN] y picaridina [CCN] + TX,

un molusquicida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en óxido de bis(tributilestaño) (nombre 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

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 IUPAC) (347) e hidróxido de trifenilestaño (nombre IUPAC) (347) + TX, piriprol [394730-71-3] + TX,

un nematocida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en AKD-3088 (código de compuesto) + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano (nombre IUPAC/Chemical Abstracts) (1045) + TX, 1,2-dicloropropano (nombre IUPAC/Chemical Abstracts) (1062) + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno (nombre IUPAC) (1063) + TX, 1,3-dicloropropeno (233) + TX, 3,4-diclorotetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (nombre IUPAC/Chemical Abstracts) (1065) + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodamina (nombre IUPAC) (980) + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético (nombre 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, Ciclobutrifluram + 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 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, fosamidón (639) + TX, fosfocarb [CCN] + TX, sebufós (nombre alternativo) + TX, selamectina (nombre alternativo) [CCN] + TX, espinosad (737) + TX, terbam (nombre alternativo) + TX, terbufós (773) + TX, tetraclorotiofeno (nombre 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, fluopiram + TX,

un inhibidor de la nitrificación seleccionado del grupo de sustancias que consisten en etilxantato de potasio [CCN] y nitrapirina (580) + TX,

un activador vegetal seleccionado del grupo de sustancias que consiste en acibenzolar (6) + TX, acibenzolar-S-metilo (6) + TX, probenazol (658) y extracto de *Reynoutria sachalinensis* (nombre alternativo) (720) + TX,

un rodenticida seleccionado del grupo de sustancias que consiste en 2-isovalerilindan-1,3-diona (nombre IUPAC) (1246) + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)benzenosulfonamida (nombre 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, coumacloro (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 IUPAC) (542) + TX, lindano (430) + TX, fosfuro de magnesio (nombre IUPAC) (640) + TX, bromuro de metilo (537) + TX, norbormida (1318) + TX, fosacetim (1336) + TX, fosfina (nombre IUPAC) (640) + TX, fósforo [CCN] + TX, pindona (1341) + TX, arsenito de potasio [CCN] + TX, pirinurón (1371) + TX, escillirósido (1390) + TX, arseniato de sodio [CCN] + TX, cianuro de sodio (444) + TX, fluoroacetato de sodio (735) + TX, estricnina (745) + TX, sulfato de talio [CCN] + TX, warfarina (851) y fosfuro de zinc (640) + TX,

un sinergista seleccionado del grupo de sustancias que consiste en piperonilato de 2-(2-butoxi)etilo (nombre IUPAC) (934) + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona (nombre 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 del grupo de sustancias que consiste en antraquinona (32) + TX, cloralosa (127) + TX, naftenato de cobre [CCN] + TX, oxicloruro de cobre (171) + TX, diazinón (227) + TX,

diciclopentadieno (nombre químico) (1069) + TX, guazatina (422) + TX, acetatos de guazatina (422) + TX, metiocarb (530) + TX, piridin-4-amina (nombre IUPAC) (23) + TX, tiram (804) + TX, trimetacarb (840) + TX, naftenato de zinc [CCN] y ziram (856) + TX,

5 un virucida seleccionado del grupo de sustancias que consisten en imanina (nombre alternativo) [CCN] y ribavirina (nombre alternativo) [CCN] + TX,

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

10 una sustancia biológicamente activa seleccionada de 1,1-bis(4-cloro-fenil)-2-etoxietanol + TX, bencenosulfonato de 2,4-diclorofenilo + TX, 2-fluoro-N-metil-N-1-naftilacetamida + TX, 4-clorofenil-fenil-sulfona + TX, acetoprol + TX, aldoxicarb + TX, amiditió + TX, amidotioato + TX, amitón + TX, hidrogenooxalato de amitón + TX, amitraz + TX, aramite + TX, óxido arsenioso + TX, azobenceno + TX, azotoato + TX, benomilo + TX, benoxafos + TX, benzoato de bencilo + TX, bixafeno + TX, brofenvalerato + TX, bromo-cicleno + TX, bromofos + TX, bromopropilato + TX, buprofezina + TX, butocarboxim + TX, butoxicarboxim + TX, butilpiridabeno + TX, polisulfuro de calcio + TX, camfeclor + TX, carbanolato + TX, carbofenotión + TX, cimiazol + TX, quino-metionat + TX, clorbensida + TX, clordimeform + TX, hidrocloreto de clordimeform + TX, clorfenetol + TX, clorfenson + TX, clorfensulfida + TX, clorobencilato + TX, cloromebuform + TX, clorometiurón + TX, cloropropilato + TX, clortiofos + TX, cinerina I + TX, cinerina II + TX, cinerinas + TX, closantel + TX, cumafos + TX, crotamiton + TX, crotoxis + TX, cufraneb + TX, ciantoato + TX, DCPM + TX, DDT + TX, demefión + TX, demefión-O + TX, demefión-S + TX, demeton-metilo + TX, demeton-O + TX, demeton-O-metilo + TX, demeton-S + TX, demeton-S-metilo + TX, demeton-S-metilsulfón + TX, diclofluanida + TX, diclorvos + TX, diclifos + TX, dienoclor + TX, dimefox + TX, dinex + TX, dinex-diclexina + TX, dinocap-4 + TX, dinocap-6 + TX, dinoceton + TX, dino-penton + TX, dinosulfón + TX, dinoterbon + TX, dioxatión + TX, difenil sulfona + TX, disulfiram + TX, DNOC + TX, dofenapin + TX, doramectina + TX, endotión + TX, eprinomectina + TX, etoato-metilo + TX, etrimfos + TX, fenazaflor + TX, óxido de fenbutatina + TX, fenotiocarb + TX, fenpirad + TX, fen-piroximato + TX, fenpirazamina + TX, fenson + TX, fentrifanil + TX, flubencimina + TX, flucicloxurón + TX, fluenetilo + TX, fluorbensida + TX, FMC 1137 + TX, formetanato + TX, hidrocloreto de formetanato + TX, formparanato + TX, gamma-HCH + TX, gliodina + TX, halfenprox + TX, ciclopropanocarboxilato de hexadecilo + TX, isocarbofos + TX, jasmolina I + TX, jasmolina II + TX, jodfenfos + TX, lindano + TX, malonobeno + TX, mecarbam + TX, mefosfolano + TX, mesulfeno + TX, metacrifos + TX, bomruro de metilo + TX, metolcarb + TX, mexacarbato + TX, oxima de milbemicina + TX, mipafox + TX, monocrotofos + TX, morfotión + TX, moxidectina + TX, naled + TX, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-[(6-yodo-3-piridil)metoxi]piridazin-3-ona + TX, nifluridida + TX, nikkomicinas + TX, nitrilacarb + TX, complejo de nitrilacarb 1:1 cloruro de zinc + TX, ometoato + TX, oxideprofos + TX, oxidisulfotón + TX, pp'-DDT + TX, paratión + TX, permetrina + TX, fenkaptón + TX, fosadona + TX, fosfolano + TX, fosfamidona + TX, policloroterpenos + TX, polinactinas + TX, proclonol + TX, promacilo + TX, propoxur + TX, protidatión + TX, protoato + TX, piretrina I + TX, piretrina II + TX, piretrinas + TX, piridafentión + TX, pirimitato + TX, quinalfos + TX, quintiofos + TX, R-1492 + TX, fosglicina + TX, rotenona + TX, scradano + TX, sebufos + TX, selamectina + TX, sofamida + TX, SSI-121 + TX, sulfiram + TX, sulfluramida + TX, sulfotep + TX, azufre + TX, diflovidazina + TX, tau-fluvalinato + TX, TEPP + TX, terbam + TX, tetradifón + TX, tetrasul + TX, tiafenox + TX, tiocarboxima + TX, tiofanox + TX, tiometón + TX, tioquinox + TX, thuringiensina + TX, triamifos + TX, triartrona + TX, triazofos + TX, triazurona + TX, trifenofos + TX, trinactina + TX, vamidotión + TX, vaniliprol + TX, betoxazina + TX, dioctanoato de cobre + TX, sulfato de cobre + TX, cibutrina + TX, diclona + TX, diclorofeno + TX, endotal + TX, fentina + TX, cal hidratada + TX, nabam + TX, quinoclamina + TX, quinonamid + TX, simazina + TX, acetato de trifenilestaño + TX, hidróxido de trifenilestaño + TX, crufoato + TX, piperazina + TX, tiofanato + TX, cloralosa + TX, fentión + TX, piridin-4-amina + TX, estricnina + TX, 1-hidroxi-1H-piridin-2-tiona + TX, 4-(quinoxalin-2-ilamino)bencenosulfonamida + TX, sulfato de 8-hidroxiquinolina + TX, bronopol + TX, hidróxido de cobre + TX, cresol + TX, dipiritiona + TX, dodicina + TX, fenaminosulf + TX, formaldehído + TX, hidrargafeno + TX, kasugamicina + TX, hidrato de hidrocloreto de kasugamicina + TX, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel + TX, nitrapirina + TX, octilina + TX, ácido oxolínico + TX, oxitetraciclina + TX, hidroxiquinolina sulfato de potasio + TX, probenazol + TX, estreptomina + TX, sesquisulfato de estreptomina + TX, tecloftalam + TX, tiomersal + TX, Adoxophyes orana GV + TX, Agrobacterium radiobacter + TX, Amblyseius spp. + TX, Anagrapta falcifera NPV + TX, Anagrus atomus + TX, Aphelinus abdominalis + TX, Aphidius colemani + TX, Aphidoletes aphidimyza + TX, Autographa californica NPV + TX, Bacillus sphaericus Neide + TX, Beauveria brongniartii + TX, Chrysoperla carnea + TX, Cryptolaemus montrouzieri + TX, Cydia pomonella GV + TX, Dacnusa sibirica + TX, Diglyphus isaea + TX, Encarsia formosa + TX, Eretmocerus eremicus + TX, Heterorhabditis bacteriophora and H. megidis + TX, Hippodamia convergens + TX, Leptomastix dactylopii + TX, Macrolophus caliginosus + TX, Mamestra brassicae NPV + TX, Metaphycus helvolus + TX, Metarhizium anisopliae var. acridum + TX, Metarhizium anisopliae var. anisopliae + TX, Neodiprion sertifer NPV y N. lecontei NPV + TX, Orius spp. + TX, Paecilomyces fumosoroseus + TX, Phytoseiulus persimilis + TX, Steinernema bibionis + TX, Steinernema carpocapsae + TX, Steinernema feltiae + TX, Steinernema glaseri + TX, Steinernema riobrave + TX, Steinernema riobrave + TX, Steinernema scapterisci + TX, Steinernema spp. + TX, Trichogramma spp. + TX, Typhlodromus occidentalis + TX, Verticillium lecanii + TX, afolato + TX, bisazir + TX, busulfano + TX, dimatif + TX, hemel +

TX, hempa + TX, metepa + TX, metiotepa + TX, afolato de metilo + TX, morzid + TX, penflurón + TX, tepa + TX, tiohempa + TX, tiotepa + TX, tretamina + TX, uredepa + TX, acetato de (E)-dec-5-en-1-ilo con (E)-dec-5-en-1-ol + TX, acetato de (E)-tridec-4-en-1-ilo + TX, acetato de (E)-6-metilhept-2-en-4-ol + TX, acetato de (E,Z)-tetradeca-4,10-dien-1-ilo + TX, acetato de (Z)-dodec-7-en-1-ilo + TX, (Z)-hexadec-11-enal + TX, acetato de (Z)-hexadec-11-en-1-ilo + TX, acetato de (Z)-hexadec-13-en-11-in-1-ilo + TX, (Z)-icos-13-en-10-ona + TX, (Z)-tetradec-7-en-1-al + TX, (Z)-tetradec-9-en-1-ol + TX, acetato de (Z)-tetradec-9-en-1-ilo + TX, acetato de (7E,9Z)-dodeca-7,9-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,11E)-tetradeca-9,11-dien-1-ilo + TX, acetato de (9Z,12E)-tetradeca-9,12-dien-1-ilo + TX, 14-metiloctadec-1-eno + TX, 4-metilnonan-5-ol con 4-metilnonan-5-ona + TX, alfa-multiestriatina + TX, brevicomina + TX, codlelure + TX, codlemone + TX, cuelure + TX, dispartlure + TX, acetato de dodec-8-en-1-ilo + TX, acetato de dodec-9-en-1-ilo + TX, dodeca-8 + TX, acetato de 10-dien-1-ilo + TX, dominicalure + TX, 4-metiloctanoato de etilo + TX, eugenol + TX, frontalina + TX, grandlure + TX, grandlure I + TX, grandlure II + TX, grandlure III + TX, grandlure IV + TX, hexalure + TX, ipsdienol + TX, ipsenol + TX, japonilure + TX, lineatina + TX, litlure + TX, looplure + TX, medlure + TX, ácido megatomoico + TX, metil eugenol + TX, muscalure + TX, acetato de octadeca-2,13-dien-1-ilo + TX, acetato de octadeca-3,13-dien-1-ilo + TX, orfuralure + TX, oryctalure + TX, ostramona + TX, siglure + TX, sordidina + TX, sulcatol + TX, acetato de tetradec-11-en-1-ilo + TX, trimedlure + TX, trimedlure A + TX, trimedlure B₁ + TX, trimedlure B₂ + TX, trimedlure C + TX, trunc-call + TX, 2-(octiltio)-etanol + TX, butopironoxil + TX, butoxi(propilenglicol) + TX, adipato de dibutilo + TX, ftalato de dibutilo + TX, succinato de dibutilo + TX, dietiltoluamida + TX, carbato de dimetilo + TX, ftalato de dimetilo + TX, etil hexanodiol + TX, hexamida + TX, metoquina-butilo + TX, metilneodecanamida + TX, oxamato + TX, picaridina + TX, 1-dicloro-1-nitroetano + TX, 1,1-dicloro-2,2-bis(4-etilfenil)-etano + TX, 1,2-dicloropropano con 1,3-dicloropropeno + TX, 1-bromo-2-cloroetano + TX, acetato de 2,2,2-tricloro-1-(3,4-dicloro-fenil)etilo + TX, fosfato de 2,2-diclorovinilo y 2-etilsulfinitetilo + metilo + TX, dimetilcarbamato de 2-(1,3-ditiolan-2-il)fenilo + TX, tiocianato de 2-(2-butoxi-etoxi)etilo + TX, metilcarbamato de 2-(4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)fenilo + TX, 2-(4-cloro-3,5-xililoxi)etanol + TX, fosfato de 2-clorovinilo y dietilo + TX, 2-imidazolidona + TX, 2-isovalerilindan-1,3-diona + TX, metilcarbamato de 2-metil(prop-2-inil)aminofenilo + TX, laurato de 2-tiocianatoetilo + TX, 3-bromo-1-cloroprop-1-eno + TX, dimetil-carbamato de 3-metil-1-fenilpirazol-5-ilo + TX, metilcarbamato de 4-metil(prop-2-inil)amino-3,5-xililo + TX, dimetilcarbamato de 5,5-dimetil-3-oxociclohex-1-enilo + TX, acetión + TX, acrilonitrilo + TX, aldrina + TX, alosamidina + TX, alixicarb + TX, alfa-ecdisona + TX, fosforo de aluminio + TX, aminocarb + TX, anabasina + TX, atidación + TX, azametifos + TX, delta endotoxinas de *Bacillus thuringiensis* + TX, hexafluorosilicato de bario + TX, polisulfuro de bario + TX, bartrina + TX, Bayer 22/190 + TX, Bayer 22408 + TX, beta-ciflutrina + TX, beta-cipermetrina + TX, bioetanometrino + TX, biopermetrina + TX, bis(2-cloroetil) éter + TX, bórax + TX, bromfenvinfos + TX, bromo-DDT + TX, bufencarb + TX, butacarb + TX, butatofos + TX, butonato + TX, arseniato de calcio + TX, cianuro de calcio + TX, disulfuro de carbono + TX, tetracloruro de carbono + TX, hidrocioruro de cartap + TX, cevadina + TX, clorbicicleno + TX, clordano + TX, clordecona + TX, cloroformo + TX, cloropirina + TX, clorfoxim + TX, clorprazofos + TX, cis-resmetrina + TX, cismetrina + TX, clocitrina + TX, acetoarsenito de cobre + TX, arseniato de cobre + TX, oleato de cobre + TX, cumitoato + TX, criolita + TX, CS 708 + TX, cianofenfos + TX, cianofos + TX, cicletrina + TX, citioato + TX, d-tetrametrina + TX, DAEP + TX, dazomet + TX, decarbofurano + TX, diamidafos + TX, dicaptón + TX, diclofentión + TX, dicresilo + TX, diciclanilo + TX, dieldrina + TX, fosfato de dietilo y 5-metilpirazol-3-ilo + TX, dilor + TX, dimeflutrina + TX, dimetán + TX, dimetrina + TX, dimetilvinfos + TX, dimetilan + TX, dinoprop + TX, dinosam + TX, dinoseb + TX, diofenolano + TX, dioxabenzofos + TX, diticrofos + TX, DSP + TX, ecdisterona + TX, EI 1642 + TX, EMPC + TX, EPBP + TX, etafos + TX, etiofencarb + TX, formiato de etilo + TX, dibromuro de etileno + TX, cloruro de etileno + TX, óxido de etileno + TX, EXD + TX, fenclorfos + TX, fenetacarb + TX, fenitrotión + TX, fenoxacrim + TX, fenpiritrina + TX, fensulfotión + TX, fentión-etilo + TX, flucofurón + TX, fosmetilán + TX, fospirato + TX, fostietán + TX, furatiocarb + TX, furetrina + TX, guazatina + TX, acetatos de guazatina + TX, tetratiocarbonato de sodio + TX, halfenprox + TX, HCH + TX, HEOD + TX, heptaclor + TX, heterofos + TX, HHDN + TX, cianuro de hidrógeno + TX, hiquincarb + TX, IPSP + TX, isazofos + TX, isobenzan + TX, isodrina + TX, isofenfos + TX, isolano + TX, isoprotiolano + TX, isoxatió + TX, hormona juvenil I + TX, hormona juvenil II + TX, hormona juvenil III + TX, kelevano + TX, kinopreno + TX, arseniato de plomo + TX, leptofos + TX, lirifos + TX, litidación + TX, metilcarbamato de m-cumenilo + TX, fosforo de magnesio + TX, mazidox + TX, mecarfon + TX, menazon + TX, cloruro mercurioso + TX, mesulfenfos + TX, metam + TX, metam-potasio + TX, metam-sodio + TX, fluoruro de metanesulfonilo + TX, metocrotofos + TX, metopreno + TX, metotrino + TX, metoxiclor + TX, isotiocianato de metilo + TX, metilcloroformo + TX, cloruro de metileno + TX, metoxadiazona + TX, mirex + TX, naftalofos + TX, naftaleno + TX, NC-170 + TX, nicotina + TX, sulfato de nicotina + TX, nitiazina + TX, nornicotina + TX, etilfosfonotioato de O-5-dicloro-4-yodofenilo y O-etilo + TX, fosforotioato de O,O-dietilo y O-4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-ilo + TX, fosforotioato de O,O-dietilo y O-6-metil-2-propilpirimidin-4-ilo + TX, ditiopirofosfato de O,O,O',O'-tetrapropilo + TX, ácido oleico + TX, para-diclorobenceno + TX, paratión-metilo + TX, pentaclorofenol + TX, laurato de pentaclorofenilo + TX, PH 60-38 + TX, fenkaptón + TX, fosniclor + TX, fosfina + TX, foxim-metilo + TX, pirimetafos + TX, Isómeros de policlorodidiclopentadieno + TX, arsenito de potasio + TX, tiocianato de potasio + TX, precoceno I + TX, precoceno II + TX, precoceno III + TX, primidofos + TX, proflutrina + TX, promecarb + TX, protiofos + TX, pirazofos + TX, piresmetrina + TX, quassia + TX, quinalfós-metilo + TX, quinotión + TX, rafoxanida + TX, resmetrina + TX, rotenona + TX, kadetrina + TX, ryania + TX, ryanodina + TX, sabadilla + TX, scradano + TX, sebufos + TX, SI-0009 + TX, tiapronilo + TX, arsenito de sodio + TX, cianuro de sodio + TX, fluoruro de sodio + TX, Hexafluorosilicato de sodio + TX, pentaclorofenóxido de sodio + TX, selenato de sodio + TX,

tiocianato de sodio + TX, sulcofuron + TX, sulcofuron-sodio + TX, fluoruro de sulfuro + TX, sulprofos + TX, aceites de alquitrán + TX, tazimcarb + TX, TDE + TX, tebupirimfos + TX, temefos + TX, teraletrina + TX, tetracloroetano + TX, ticofos + TX, tiociclam + TX, hidrogenooxalato de tiociclam + TX, tionazina + TX, tiosultap + TX, tiosultap-sodio + TX, tralometrina + TX, transpermetrina + TX, triazamato + TX, triclorometafos-3 + TX, tricloronat + TX, trimetacarb + TX, tolprocarb + TX, triclopircarb + TX, tripreno + TX, veratrídina + TX, veratrína + TX, XMC + TX, zetametrina + TX, fosfuro de zinc + TX, zolaprofos + TX, y meperflutrina + TX, tetrametilflutrina + TX, óxido de bis(tributilestano) + TX, bromoacetamida + TX, fosfato férrico + TX, niclosamida-olamina + TX, óxido de tributilestano + TX, pirimorf + TX, trifenmorf + TX, 1,2-dibromo-3-cloropropano + TX, 1,3-dicloropropeno + TX, 1,1-dióxido de 3,4-diclorotetrahidrotiofeno + TX, 3-(4-clorofenil)-5-metilrhodanina + TX, ácido 5-metil-6-tioxo-1,3,5-tiadiazinan-3-ilacético + TX, 6-isopentenilaminopurina + TX, 2-fluoro-N-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-amina + TX, benclotiaz + TX, citoquininas + TX, DCIP + TX, furfural + TX, isamidofos + TX, kinetina + TX, composición de *Myrothecium verrucaria* + TX, tetraclorotiofeno + TX, xilenoles + TX, zeatina + TX, etilxantato de potasio + TX acibenzolar + TX, acibenzolar-S-metilo + TX, extracto de *Reynoutria sachalinensis* + TX, alfa-clorohidrina + TX, antu + TX, carbonato de bario + TX, bistiosemi + TX, brodifacoum + TX, bromadiolona + TX, brometolina + TX, clorofacina + TX, colecalciferol + TX, cumaclor + TX, cumafurilo + TX, cumatetralilo + TX, crimidina + TX, difenacoum + TX, difetialona + TX, difacinona + TX, ergocalciferol + TX, flocumafeno + TX, fluoroacetamida + TX, flupropadina + TX, hidrocloreto de flupropadina + TX, norbormida + TX, fosacetim + TX, fósforo + TX, pindona + TX, pirinuron + TX, escillirosida + TX, fluoroacetato de sodio + TX, sulfato de talio + TX, warfarina + TX, piperonilato de -2-(2-butoxiethoxy)etilo + TX, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hexilciclohex-2-enona + TX, farnesol con nerolidol + TX, verbutina + TX, MGK 264 + TX, butóxido de piperonilo + TX, piprotal + TX, isómero de propilo + TX, S421 + TX, sesamex + TX, sesamol + TX, sulfóxido + TX, antraquinona + TX, naftenato de cobre + TX, oxiclورو de cobre + TX, diciclopentadieno + TX, tiram + TX, naftenato de zinc + TX, ziram + TX, imanina + TX, ribavirina + TX, óxido mercúrico + TX, tiofanato-metilo + TX, azaconazol + TX, bitertanol + TX, bromuconazol + TX, ciproconazol + TX, difenoconazol + TX, diniconazol + TX, epoxiconazol + TX, fenbuconazol + TX, fluquinconazol + TX, flusilazol + TX, flutriafol + TX, furametpir + TX, hexaconazol + TX, imazalilo + TX, imibenconazol + TX, ipconazol + TX, metconazol + TX, miclobutanilo + TX, paclobutrazol + TX, pefurazoato + TX, penconazol + TX, prothioconazol + TX, pirifenox + TX, procloraz + TX, propiconazol + TX, pirisoxazol + TX, -simeconazol + TX, tebuconazol + TX, tetraconazol + TX, triadimefon + TX, triadimenol + TX, triflumizol + TX, triticonazol + TX, ancimidol + TX, fenarimol + TX, nuarimol + TX, bupirimato + TX, dimetirimol + TX, etirimol + TX, dodemorf + TX, fenpropidina + TX, fenpropimorf + TX, espiroxamina + TX, tridemorf + TX, ciprodinilo + TX, mepanipirim + TX, pirimetanilo + TX, fenpiclonilo + TX, fludioxonilo + TX, benalaxilo + TX, furalaxilo + TX, -metalaxilo + TX, Rmetalaxilo + TX, ofurace + TX, oxadixilo + TX, carbendazim + TX, debacarb + TX, fuberidazol + TX, tiabendazol + TX, clozolinato + TX, diclozolina + TX, miclozolina + TX, procimidona + TX, vinclozolina + TX, boscalida + TX, carboxina + TX, fenfuram + TX, flutolanilo + TX, mepronilo + TX, oxicarboxina + TX, pentiopirad + TX, tipluzamida + TX, dodina + TX, iminocadina + TX, azoxiestrobin + TX, dimoxistrobina + TX, enestroburin + TX, fenaminestrobina + TX, flufenoxiestrobin + TX, fluoxastrobin + TX, kresoxim--metilo + TX, metominostrobina + TX, trifloxiestrobin + TX, orisastrobin + TX, picoxistrobin + TX, piracloestrobin + TX, pirametoestrobin + TX, piraoxiestrobin + TX, ferbam + TX, mancozeb + TX, maneb + TX, metiram + TX, propineb + TX, zineb + TX, captafol + TX, captan + TX, fluoroimida + TX, folpet + TX, toliifluanida + TX, caldo bordelés + TX, óxido de cobre + TX, mancopper + TX, oxina-cobre + TX, nitrotal-isopropilo + TX, edifenfos + TX, iprobenfos + TX, fosdifeno + TX, tolclofos-metilo + TX, anilazina + TX, bentiavalicarb + TX, blasticidina-S + TX, cloroneb + TX, cloro-talonilo + TX, ciflufenamida + TX, cimoxanilo + TX, ciclobutirfluram + TX, diclocimet + TX, diclomezina + TX, diclorano + TX, dietofencarb + TX, dimethomorf + TX, flumorf + TX, ditianona + TX, etaboxam + TX, etridiazol + TX, famoxadona + TX, fenamidona + TX, fenoxanilo + TX, ferimzona + TX, fluazinam + TX, fluopicolida + TX, flusulfamida + TX, fluxapirax + TX, -fenhexamida + TX, foseil-aluminio + TX, himexazol + TX, iprovalicarb + TX, ciazofamida + TX, metasulfocarb + TX, metrafenona + TX, pencicuron + TX, ftalida + TX, polioxinas + TX, propamocarb + TX, piribencarb + TX, proquinazida + TX, piroquilona + TX, piriofenona + TX, quinoxifeno + TX, quintoceno + TX, tiadinilo + TX, triazóxido + TX, triciclazol + TX, triforina + TX, validamicina + TX, valifenalato + TX, zoxamida + TX, mandipropamida + TX, flubeneteram + TX, isopirazam + TX, sedaxano + TX, benzovindiflupir + TX, pidiflumetofeno + TX, (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico + TX, isoflucipram + TX, isotianilo + TX, dipimetitrona + TX, 6-etil-5,7-dioxo-pirrol[4,5][1,4]ditiino[1,2-c]isotiazol-3-carbonitrilo + TX, 2-(difluorometil)-N-[3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridina-3-carboxamida + TX, 4-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-fenil-piridazina-3-carbonitrilo + TX, (R)-3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 4-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-N-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-pirazol-3-amina + TX, 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina + TX, flindapir + TX, cumetoxiestrobin (jiaxiangjunzhi) + TX, lvsbenmixianano + TX, diclobentiazox + TX, mandestrobin + TX, 3-(4,4-difluoro-3,4-dihidro-3,3-dimetilisoquinolin-1-il)quinolona + TX, 2-[2-fluoro-6-[(8-fluoro-2-metil-3-quinolil)oxi]fenil]propan-2-ol + TX, oxatiapirrolina + TX, N-[6-[[[(1-metiltetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oximetil]-2-piridil]carbamatato de terc.-butilo + TX, piraziflumida + TX, inpirfluxam + TX, tolprocarb + TX, mefentrifluconazol + TX, ipfentrifluconazol + TX, 2-(difluorometil)-N-[(3R)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX, N'-[2,5-dimetil-4-fenoxi-fenil]-N-etil-N-metilformamidina + TX, N'-[4-(4,5-diclorotiazol-2-il)oxi-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilformamidina + TX, metanosulfonato de [2-[3-[2-[1-[2-[3,5-bis(difluorometil)pirazol-1-il]acetil]-4-piperidil]tiazol-4-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-3-clorofenilo] + TX, N-[6-[(Z)[(1-metiltetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oximetil]-2-

piridil]carbamato de but-3-inilo + TX, N-[[5-[4-(2,4-dimetilfenil)triazol-2-il]-2-metil-fenil]metil]carbamato de metilo + TX, 3-cloro-6-metil-5-fenil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina + TX, piridaclometilo + TX, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,1,3-trimetilindan-4-il]pirazol-4-carboxamida + TX, 1-[2-[[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oximetil]-3-metil-fenil]-4-metil-tetrazol-5-ona + TX, 1-metil-4-[3-metil-2-[[2-metil-4-(3,4,5-trimetilpirazol-1-il)fenoxi]metil]fenil]tetrazol-5-ona + TX, aminopirifeno + TX, ametotradina + TX, amisulbrom + TX, penflufeno + TX, (Z,2E)-5-[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida + TX, florilpicoxamida + TX, fencipoxamida + TX, tebufloquina + TX, ipflufenoquina + TX, quinfumelina + TX, isofetamida + TX, N-[2-[2,4-dicloro-fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, N-[2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]-3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxamida + TX, benzotioestrobina + TX, fenamacril + TX, 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol sal de zinc (2:1) + TX, fluopiram + TX, flutianilo + TX, fluopimomida + TX, pirapropoina + TX, picarbutrazox + TX, 2-(difluorometil)-N-(3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, metiltetraprol + TX, 2-(difluorometil)-N-((3R)-1,1,3-trimetilindan-4-il)piridin-3-carboxamida + TX, α -(1,1-dimetiletil)- α -[4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-5-pirimidinemetanol+TX, fluoxapiprolina + TX, enoxaestrobina + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-sulfanil-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, 4-[[6-[2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-3-piridil]oxi]benzonitrilo + TX, trinexapac + TX, cumoxiestrobina + TX, zhongshengmicina + TX, tiodiazol cobre + TX, zinc tiazol + TX, amectottractina + TX, iprodiona + TX; N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1S)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-[(1R)-1-metil-2-propoxi-etoxi]-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-cloro-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX, N'-[5-bromo-2-metil-6-(1-metil-2-propoxi-etoxi)-3-piridil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2015/155075); N'-[5-bromo-2-metil-6-(2-propoxipropoxi)-3-piridil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento IPCOM000249876D); N-isopropil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletil)fenil]-N-metil-formamidina+ TX, N'-[4-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-5-metoxi-2-metil-fenil]-N-isopropil-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2018/228896); N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil]oxetan-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX, N-etil-N'-[5-metoxi-2-metil-4-[2-trifluorometil]tetrahidrofuran-2-il]fenil]-N-metil-formamidina + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2019/110427); N-[(1R)-1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-3,3,3-trifluoro-1-metil-propil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-7,8-difluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, 8-fluoro-N-[1-(3-fluorofenil)metil]-1,3-dimetil-butil]quinolin-3-carboxamida + TX, N-(1-bencil-1,3-dimetil-butil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1R)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-[(1S)-1-bencil-1,3-dimetil-butil]-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX, N-(1-bencil-3-cloro-1-metil-but-3-enil)-8-fluoro-quinolin-3-carboxamida + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/153380); 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(6,7-dimetilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,6-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(6-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)isoquinolina + TX, 1-(6-cloro-7-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2017/025510); 1-(4,5-dimetilbenzimidazol-1-il)-4,4,5-trifluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 1-(4,5-dimetilbenzimidazol-1-il)-4,4-difluoro-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 6-cloro-4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-(4-metilbenzimidazol-1-il)isoquinolina + TX, 4,4-difluoro-1-(5-fluoro-4-metil-benzimidazol-1-il)-3,3-dimetil-isoquinolina + TX, 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-1-isoquinolil)-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]benzimidazol + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO2016/156085); N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida + TX, N,2-dimetoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, N-etil-2-metil-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, 1-metoxi-3-metil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 1,3-dimetoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, 3-etil-1-metoxi-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]urea + TX, N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]propanamida + TX, 4,4-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 5,5-dimetil-2-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]isoxazolidin-3-ona + TX, 1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX, N,N-dimetil-1-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]-1,2,4-triazol-3-amina + TX. Los compuestos en este párrafo se pueden preparar a partir de los métodos descritos en los documentos WO 2017/055473, WO 2017/055469, WO 2017/093348 y WO 2017/118689; 2-[6-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/029179); 2-[6-(4-bromofenoxi)-2-(trifluorometil)-3-piridil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/029179); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156290); 3-[2-(1-clorociclopropil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-hidroxi-propil]imidazol-4-carbonitrilo + TX

(este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/156290); 2-amino-6-metil-piridin-3-carboxilato de (4-fenoxifenil)metilo + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/006945); 2,6-dimetil-1H,5H-[1,4]ditiino[2,3-c:5,6-c']dipirrol-1,3,5,7(2H,6H)-tetrona + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2011/138281); N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenocarbotoamida + TX; N-metil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX; (Z,2E)-5-[1-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-il]oxi-2-metoxiimino-N,3-dimetil-pent-3-enamida + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/153707); N'-(2-cloro-5-metil-4-fenoxi-fenil)-N-etil-N-metil-formamidina + TX; N'-[2-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-5-metil-fenil]-N-etil-N-metil-formamidina + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2016/202742); 2-(difluorometil)-N-[(3S)-3-etil-1,1-dimetil-indan-4-il]piridin-3-carboxamida + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2014/095675); (5-metil-2-piridil)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX, (3-metilisoxazol-5-il)-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metanona + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2017/220485); 2-oxo-N-propil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/065414); 1-[5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]pirazol-4-carboxilato de etilo + TX (este compuesto se puede preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/158365); 2,2-difluoro-N-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida + TX, N-[(E)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[(Z)-metoxiiminometil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX, N-[N-metoxi-C-metil-carbonimidol]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzamida + TX (estos compuestos se pueden preparar a partir de los métodos descritos en el documento WO 2018/202428); 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, *Agrobacterium radiobacter* cepa K84 (Galltrol-A®) + TX, *Alternaria alternate* + TX, *Alternaria cassia* + TX, *Alternaria destruens* (Smolder®) + TX, *Ampelomyces quisqualis* (AQ10®) + TX, *Aspergillus flavus* AF36 (AF36®) + TX, *Aspergillus flavus* NRRL 21882 (Aflaguard®) + TX, *Aspergillus* spp. + TX, *Aureobasidium pullulans* + TX, *Azospirillum* + TX, (MicroAZ® + TX, TAZO B®) + TX, *Azotobacter* + TX, *Azotobacter chroococcum* (Azotomeal®) + TX, *Azotobacter* cysts (Bionatural Blooming Blossoms®) + TX, *Bacillus amyloliquefaciens* + TX, *Bacillus cereus* + TX, *Bacillus chitinosporus* cepa CM-1 + TX, *Bacillus chitinosporus* cepa AQ746 + TX, *Bacillus licheniformis* cepa HB-2 (Biostart™ RhizoBoost®) + TX, *Bacillus licheniformis* cepa 3086 (EcoGuard® + TX, Green Releaf®) + TX, *Bacillus circulans* + TX, *Bacillus firmus* (BioSafe® + TX, BioNem-WP® + TX, VOTIVO®) + TX, *Bacillus firmus* cepa I-1582 + TX, *Bacillus macerans* + TX, *Bacillus marismortui* + TX, *Bacillus megaterium* + TX, *Bacillus mycoides* cepa AQ726 + TX, *Bacillus papillae* (Milky Spore Powder®) + TX, *Bacillus pumilus* spp. + TX, *Bacillus pumilus* cepa GB34 (Yield Shield®) + TX, *Bacillus pumilus* cepa AQ717 + TX, *Bacillus pumilus* cepa QST 2808 (Sonata® + TX, Ballad Plus®) + TX, *Bacillus spahericus* (VectoLex®) + TX, *Bacillus* spp. + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ175 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ177 + TX, *Bacillus* spp. cepa AQ178 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 713 (CEASE® + TX, Serenade® + TX, Rhapsody®) + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST 714 (JAZZ®) + TX, *Bacillus subtilis* cepa AQ153 + TX, *Bacillus subtilis* cepa AQ743 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST3002 + TX, *Bacillus subtilis* cepa QST3004 + TX, *Bacillus subtilis* var. *amyloliquefaciens* cepa FZB24 (Taegro® + TX, Rhizopro®) + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry 2Ae + TX, *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab + TX, *Bacillus thuringiensis* aizawai GC 91 (Agree®) + TX, *Bacillus thuringiensis* israelensis (BMP123® + TX, Aquabac® + TX, VectoBac®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki (Javelin® + TX, Deliver® + TX, CryMax® + TX, Bonide® + TX, Scutella WP® + TX, Turilav WP® + TX, Astuto® + TX, Dipel WP® + TX, Biobit® + TX, Foray®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki BMP 123 (Baritone®) + TX, *Bacillus thuringiensis* kurstaki HD-1 (Bioprotec-CAF / 3P®) + TX, *Bacillus thuringiensis* cepa BD#32 + TX, *Bacillus thuringiensis* cepa AQ52 + TX, *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* (XenTari® + TX, DiPel®) + TX, bacteria spp. (GROWMEND® + TX, GROWSWEET® + TX, Shootup®) + TX, bacteriófago de *Clavipacter michiganensis* (AgriPhage®) + TX, Bakflor® + TX, *Beauveria bassiana* (Beaugenic® + TX, Brocaril WP®) + TX, *Beauveria bassiana* GHA (Mycotrol ES® + TX, Mycotrol O® + TX, BotaniGuard®) + TX, *Beauveria brongniartii* (Engerlingspilz® + TX, Schweizer Beauveria® + TX, Melocont®) + TX, *Beauveria* spp. + TX, *Botrytis cineria* + TX, *Bradyrhizobium japonicum* (TerraMax®) + TX, *Brevibacillus brevis* + TX, *Bacillus thuringiensis* *tenebrionis* (Novodor®) + TX, BtBooster + TX, *Burkholderia cepacia* (Deny® + TX, Intercept® + TX, Blue Circle®) + TX, *Burkholderia gladii* + TX, *Burkholderia gladioli* + TX, *Burkholderia* spp. + TX, 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, *Candida oleophila* cepa O + TX, *Candida parapsilosis* + TX, *Candida pelliculosa* + TX, *Candida pulcherrima* + TX, *Candida reukaufii* + TX, *Candida saitoana* (Bio-Coat® + TX, Biocure®) + TX, *Candida sake* + TX, *Candida* spp. + TX, *Candida tenius* + TX, *Cedecea dravisae* + TX, *Cellulomonas flavigena* + TX, *Chaetomium cochliodes* (Nova-Cide®) + TX, *Chaetomium globosum* (Nova-Cide®) + TX, *Chromobacterium subtsugae* cepa PRAA4-1T (Grandevo®) + TX, *Cladosporium cladosporioides* + TX, *Cladosporium oxysporum* + TX, *Cladosporium chlorocephalum* + TX, *Cladosporium* spp. + TX, *Cladosporium tenuissimum* + TX, *Clonostachys rosea* (EndoFine®) + TX, *Colletotrichum acutatum* + TX, *Coniothyrium minitans* (Cotans WG®) + TX, *Coniothyrium* spp. + TX, *Cryptococcus albidus* (YIELDPLUS®) + TX, *Cryptococcus humicola* + TX, *Cryptococcus infirmo-miniatus* + TX, *Cryptococcus laurentii* + TX, *Cryptophlebia leucotreta granulovirus* (Cryptex®) + TX, *Cupriavidus campinensis* + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (CYD-X®) + TX, *Cydia pomonella granulovirus* (Madex® +

TX, Madex Plus® + TX, Madex Maxi 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 truei* + TX, *Halomonas* spp. + TX, *Halomonas subglaciescola* + TX, *Halovibrio variabilis* + TX, *Hanseniaspora uvarum* + TX, *Helicoverpa armigera nucleopolyhedrovirus* (Helicovex®) + TX, *Virus de la poliedrosis 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 nucleopoliedrosis 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 coerulescens* + TX, *Microspheeropsis ochracea* + TX, *Muscador albus* 620 (Muscador®) + TX, *Muscador roseus* cepa A3-5 + TX, *Mycorrhizae* spp. (AMykor® + TX, Root Maximizer®) + TX, *Myrothecium verrucaria* cepa AARC-0255 (DiTera®) + TX, BROS PLUS® + TX, *Ophiostoma piliferum* cepa D97 (Sylvanex®) + TX, *Paecilomyces farinosus* + TX, *Paecilomyces fumosoroseus* (PFR-97® + TX, PreFeRa®) + TX, *Paecilomyces linacinus* (Biostat WP®) + TX, *Paecilomyces lilacinus* cepa 251 (MeloCon WG®) + TX, *Paenibacillus polymyxa* + TX, *Pantoea agglomerans* (BlightBan C9-1®) + TX, *Pantoea* spp. + TX, *Pasteuria* spp. (Econem®) + TX, *Pasteuria nishizawae* + TX, *Penicillium aurantiogriseum* + TX, *Penicillium billai* (Jumpstart® + TX, TagTeam®) + TX, *Penicillium brevicompactum* + TX, *Penicillium frequentans* + TX, *Penicillium griseofulvum* + TX, *Penicillium purpurogenum* + TX, *Penicillium* spp. + TX, *Penicillium viridicatum* + TX, *Phlebiopsis gigantea* (Rotstop®) + TX, bacterias solubilizantes de fosfato (Phosphomeal®) + TX, *Phytophthora cryptogea* + TX, *Phytophthora palmivora* (Devine®) + TX, *Pichia anomala* + TX, *Pichia guilhermondii* + 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 corrugata* + TX, *Pseudomonas fluorescens* cepa A506 (BlightBan A506®) + TX, *Pseudomonas putida* + TX, *Pseudomonas reactans* + TX, *Pseudomonas* spp. + TX, *Pseudomonas syringae* (Bio-Save®) + TX, *Pseudomonas viridiflava* + TX, *Pseudomonas fluorescens* (Zequanox®) + TX, *Pseudozyma flocculosa* cepa PF-A22 UL (Sporodex L®) + TX, *Puccinia canaliculata* + TX, *Puccinia thlaspeos* (Wood Warrior®) + TX, *Pythium paroecandrum* + TX, *Pythium oligandrum* (Polygandron® + TX, Polyversum®) + TX, *Pythium periplocum* + TX, *Rhanella aquatilis* + TX, *Rhanella* spp. + TX, *Rhizobia* (Dormal® + TX, Vault®) + TX, *Rhizoctonia* + TX, *Rhodococcus globulifer* cepa AQ719 + TX, *Rhodospiridium diobovatum* + TX, *Rhodospiridium toruloides* + TX, *Rhodotorula* spp. + TX, *Rhodotorula glutinis* + TX, *Rhodotorula graminis* + TX, *Rhodotorula mucilaginosa* + TX, *Rhodotorula rubra* + TX, *Saccharomyces cerevisiae* + TX, *Salinococcus roseus* + TX, *Sclerotinia minor* + TX, *Sclerotinia minor* (SARRITOR®) + TX, *Scytalidium* spp. + TX, *Scytalidium uredincola* + TX, *Spodoptera exigua nuclear polyhedrosis virus* (Spod-X® + TX, Spexit®) + TX, *Serratia marcescens* + TX, *Serratia plymuthica* + TX, *Serratia* spp. + TX, *Sordaria fimicola* + TX, nucleopoliedrovirus de *Spodoptera littoralis* (Littovir®) + TX, *Sporobolomyces roseus* + TX, *Stenotrophomonas maltophilia* + TX, *Streptomyces ahygroscopicus* + TX, *Streptomyces albaduncus* + TX, *Streptomyces exfoliates* + TX, *Streptomyces galvus* + TX, *Streptomyces griseoplanus* + TX, *Streptomyces griseoviridis* (Mycostop®) + TX, *Streptomyces lydicus* (Actinovate®) + TX, *Streptomyces lydicus* WYEC-108 (ActinoGrow®) + TX, *Streptomyces violaceus* + TX, *Tilletiopsis minor* + TX, *Tilletiopsis* spp. + TX, *Trichoderma asperellum* (T34 Biocontrol®) + TX, *Trichoderma gamsii* (Tenet®) + TX, *Trichoderma atroviride* (Plantmate®) + TX, *Trichoderma hamatum* TH 382 + TX, *Trichoderma harzianum* rifai (Mycostar®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-22 (Trianum-P® + TX, PlantShield HC® + TX, Rootshield® + TX, Trianum-G®) + TX, *Trichoderma harzianum* T-39 (Trichodex®) + TX, *Trichoderma inhamatum* + TX, *Trichoderma koningii* + TX, *Trichoderma* spp. LC 52 (Sentinel®) + TX, *Trichoderma lignorum* + TX, *Trichoderma longibrachiatum* + TX, *Trichoderma polysporum* (Binab T®) + TX, *Trichoderma taxi* + TX, *Trichoderma virens* + TX, *Trichoderma virens* (antiguamente *Gliocladium virens* GL-21) (SoilGuard®) + TX, *Trichoderma viride* + TX, *Trichoderma viride* cepa ICC 080 (Remedier®) + TX, *Trichosporon pullulans* + TX, *Trichosporon* spp. + TX, *Trichothecium* spp. + TX, *Trichothecium roseum* + TX, *Typhula phacorrhiza* cepa 94670 + TX, *Typhula phacorrhiza* cepa 94671 + TX, *Ulocladium atrum* + TX, *Ulocladium oudemansii* (Botry-Zen®) + TX, *Ustilago maydis* + TX, diversas bacterias y micronutrientes suplementarios (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. *Poa* (Camperico®) + TX, *Xenorhabdus bovienii* + TX, *Xenorhabdus nematophilus*;

Extractos de plantas que incluyen: aceite de pino (Retenol®) + TX, azadiractina (Plasma Neem Oil® + TX, AzaGuard® + TX, MeemAzal® + TX, Molt-X® + TX, Botanical 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 neem (Trilogy®) + TX, aceites esenciales de *Labiatae* (Botania®) + TX, extractos de clavo, romero, menta piperita y aceite de timo (Garden insect killer®)

+ TX, Glicinabetaína (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, piretro + TX, *Quillaja saponaria* (NemaQ®) + TX, *Reynoutria sachalinensis* (Regalia® + TX, Sakalia®) + TX, rotenona (Eco Roten®) + TX, extracto vegetal de *Rutaceae* (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, menta piperita, tomillo y canela (EF 300®) + TX, mezcla de extractos de clavo, romero y menta piperita (EF 400®) + TX, mezcla de clavo, menta piperita, aceite de ajo y menta (Soil Shot®) + TX, caolín (Screen®) + TX, glucano de almacenamiento de algas pardas (Laminarin®);

feromonas, que incluyen: feromona de gusano de fuego de cabeza negra (3M Sprayable Blackheaded Fireworm Pheromone®) + TX, feromona de la polilla del manzano (Paramount dispenser-(CM)/ Isomate C-Plus®) + TX, feromona de polilla de la uva (3M MEC-GBM Sprayable Pheromone®) + TX, feromona del enrollador de la hoja (3M MEC - LR Sprayable Pheromone®) + TX, muscamona (Snip7 Fly Bait® + TX, Starbar Premium Fly Bait®) + TX, feromona de la polilla de fruta oriental (3M oriental fruit moth sprayable pheromone®) + TX, feromona del barrenador del melocotonero (Isomate-P®) + TX, feromona del oxiuro del tomate (3M Sprayable pheromone®) + TX, polvo de entostato (extracto de palmera) (Exosex CM®) + TX, (E + TX,Z + TX,Z)-3 + TX, 8 + TX, acetato de 11-tetradecatrienilo + TX, (Z + TX,Z + TX,E)-7 + TX, 11 + TX, 13-hexadecatrienal + TX, (E + TX,Z)-7 + TX, acetato de 9-dodecadien-1-ilo + TX, 2-metil-1-butanol + TX, acetato de calcio + TX, Scenturion® + TX, Biolure® + TX, Check-Mate® + TX, senecioato de lavandulilo; 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, *Cirsipilus ingenuus* + TX, *Cirsipilus quadristriatus* + TX, *Citrostichus phyllocnistoides* + TX, *Closterocerus chamaeleon* + TX, *Closterocerus* spp. + TX, *Coccidoxenoides perminutus* (Pianopar®) + 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, Encarline® + TX, En-Strip®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Eremix®) + TX, *Encarsia guadeloupae* + TX, *Encarsia haitiensis* + TX, *Episyrphus balteatus* (Syrphidend®) + TX, *Eretmoceris siphonini* + TX, *Eretmoceris californicus* + TX, *Eretmoceris eremicus* (Ercal® + TX, Eretline e®) + TX, *Eretmoceris eremicus* (Bemimix®) + TX, *Eretmoceris hayati* + TX, *Eretmoceris mundus* (Bemipar® + TX, Eretline m®) + TX, *Eretmoceris 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, *Leptomastidea 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* (Thripior-I® + TX, Online i®) + TX, *Orius laevigatus* (Thripior-L® + TX, Online l®) + TX, *Onus majusculus* (Oriline m®) + TX, *Orius strigicollis* (Thripior-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, *Psylla concolor* (complejo) + TX, *Quadrastichus* spp. + TX, *Rhyzobius lophanthae* + TX, *Rodolia cardinalis* + TX, *Rumina decollate* + TX, *Semielacher 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 st® + 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 ostrinia* + TX, *Trichogramma platneri* + TX, *Trichogramma pretiosum* + TX, *Xanthopimpla stemmator*; y

otros compuestos 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 MCP hail (Trapline f®) + TX, *Microctonus hyperodae* + TX, *Mycroleptodiscus terrestris* (Des-X®) + TX, BioGain® + TX, Aminomite® + TX, Zenox® + TX, Trampa de feromona (Thripline ams®) + TX, bicarbonato de potasio (MilStop®) + TX, sales potásicas 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 adhesivas (Trapline YF® + TX, Rebell Amarillo®) + TX y trampas (Takitrapline y + b®) + TX.

Las referencias que se indican entre paréntesis detrás de los principios activos, por ejemplo [3878-19-1] se refieren al número de registro de Chemical Abstracts. Las parejas de mezcla descritas anteriormente son conocidas. Cuando los principios activos están incluidos en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera edición; Editor: C. D. S. Tomlin; The British Crop Protection Council], se describen allí bajo el número de entrada dado entre corchetes aquí anteriormente para el compuesto particular; por ejemplo, el compuesto "abamectina" se describe bajo el número de entrada (1). Cuando se añade "[CCN]" anteriormente al compuesto en particular, el compuesto en cuestión se incluye en el "Compendio de nombres comunes de plaguicidas", al que se puede acceder en Internet [A. Wood; Compendium of Pesticide Common Names, Copyright © 1995-2004]; por ejemplo, el compuesto "acetoprol" se describe en la dirección de Internet <http://www.alanwood.net/pesticides/acetoprol.html>.

La mayoría de los ingredientes activos descritos anteriormente se citan aquí anteriormente mediante el denominado "nombre común", utilizándose el "nombre común ISO" relevante u otro "nombre común" en casos individuales. Si la designación no es un "nombre común", la naturaleza de la designación utilizada en su lugar se da entre corchetes para el compuesto en particular; en ese caso, se utiliza el nombre IUPAC, el nombre IUPAC/Chemical Abstracts, un "nombre químico", un "nombre tradicional", un "nombre de compuesto", o un "código de desarrollo", o, si no se utiliza ninguna de esas designaciones ni un "nombre común", se emplea un "nombre alternativo". "CAS Reg. No" significa Número de Registro del Chemical Abstracts.

La mezcla de ingredientes activos de los compuestos de fórmula I seleccionados de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P con los ingredientes activos descritos anteriormente comprende un compuesto seleccionado de un compuesto definido en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P y un ingrediente activo como se describe anteriormente, preferiblemente en una relación de mezclamiento de 100:1 a 1:6000, especialmente de 50:1 a 1:50, más especialmente en una relación de 20:1 a 1:20, aún más especialmente de 10:1 a 1:10, muy especialmente de 5:1 y 1:5, prefiriéndose especialmente una relación de 2:1 a 1:2, y prefiriéndose igualmente una relación de 4:1 a 2:1, sobre todo en una relación de 1:1, o 5:1, o 5:2, o 5:3, o 5:4, o 4:1, o 4:2, o 4:3, o 3:1, o 3:2, o 2:1, o 1:5, o 2:5, o 3:5, o 4:5, o 1:4, o 2:4, o 3:4, o 1:3, o 2:3, o 1:2, o 1:600, o 1:300, o 1:150, o 1:35, o 2:35, o 4:35, o 1:75, o 2:75, o 4:75, o 1:6000, o 1:3000, o 1:1500, o 1:350, o 2:350, o 4:350, o 1:750, o 2:750, o 4:750. Estas relaciones de mezcla están en peso.

Las mezclas descritas anteriormente se pueden usar en un método para controlar plagas, que comprende aplicar una composición que comprende una mezcla tal como la descrita anteriormente a las plagas o su entorno, 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.

Las mezclas que comprenden un compuesto de fórmula I seleccionado de los compuestos definidos en las Tablas A-1 a A-297 y la Tabla P, y uno o más ingredientes activos como se describe anteriormente, se pueden aplicar, por ejemplo, en una sola forma de "preparado", en una mezcla de pulverización combinada compuesta de formulaciones

separadas de los componentes de un solo ingrediente activo, como una "mezcla de tanque", y en un uso combinado de los ingredientes activos individuales cuando se aplican de manera secuencial, es decir, uno tras otro con un período razonablemente corto, tal como unas pocas horas o días. El orden de aplicación de los compuestos de fórmula I y los ingredientes activos descritos anteriormente no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

Las composiciones según la invención también pueden contener otros auxiliares sólidos o líquidos, tales como estabilizadores, por ejemplo aceites vegetales no epoxidados o epoxidados (por ejemplo, aceite de coco, aceite de colza o aceite de soja epoxidado), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglutinantes y/o agentes de pegajosidad, fertilizantes u otros ingredientes activos para lograr efectos específicos, por ejemplo bactericidas, fungicidas, nematocidas, activadores de plantas, molusquicidas, o herbicidas.

Las composiciones de acuerdo con la invención se preparan de una manera conocida *per se*, en ausencia de auxiliares, por ejemplo, por molienda, cribado y/o comprensión de un ingrediente activo sólido y en presencia de al menos un auxiliar, por ejemplo, por mezclado íntimo y/o molienda del ingrediente activo con el auxiliar (auxiliares). Estos procedimientos para la preparación de las composiciones y el uso de los compuestos I para la preparación de estas composiciones también son objeto de la invención.

Los métodos de aplicación para las composiciones, es decir, los métodos de control de plagas del tipo mencionado anteriormente, tales como pulverización, atomización, espolvoreado, cepillado, recubrimiento, dispersión, o vertido - que deben seleccionarse para adaptarse a los objetivos previstos de las circunstancias predominantes -, y el uso de las composiciones para controlar plagas del tipo mencionado anteriormente, son otros objetos de la invención. Tasas típicas de concentración están entre 0,1 y 1000 ppm, preferiblemente entre 0,1 y 500 ppm, de ingrediente 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), pudiendo seleccionarse la frecuencia y la tasa de aplicación de acuerdo con el peligro de infestación con la plaga en cuestión. Como alternativa, el principio activo puede llegar a las plantas a través del 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 cultivos de arroz en arrozales, dichos gránulos pueden dosificarse en el arrozal inundado.

Los compuestos de fórmula I de la invención y sus composiciones también son adecuados para la protección de material de propagación vegetal, por ejemplo semillas, tales como frutas, tubérculos, o pepitas, o plantas de vivero, contra plagas del tipo mencionado anteriormente. El material de propagación se puede tratar con el compuesto antes de la siembra, por ejemplo la semilla se puede tratar antes de sembrar. Como alternativa, el compuesto 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 de semillas durante la siembra. Estos métodos de tratamiento para el material de propagación vegetal, y el material de propagación vegetal así tratado, son otros objetos de la invención. Tasas de tratamiento típicas dependerán de la planta y la plaga/hongos a controlar y generalmente son entre 1 y 200 gramos por 100 kg de semillas, preferiblemente 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 las semillas propiamente dichas.

La presente invención también comprende semillas recubiertas o tratadas con o que contienen un compuesto de fórmula I. La expresión "recubierto o tratado con y/o que contiene" generalmente significa que el ingrediente activo está en su mayor parte en la superficie de la semilla en el momento de aplicación, aunque una parte mayor o menor del ingrediente puede penetrar en el material de semilla, dependiendo del método de aplicación. Cuando dicho producto de semilla se (re)planta, puede absorber el principio activo. En una realización, la presente invención pone a disposición un material de propagación vegetal adherido al mismo con un compuesto de fórmula I. Además, se pone a disposición de esta manera una composición que comprende un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula I.

El tratamiento de semillas comprende todas las técnicas adecuadas de tratamiento de semillas conocidas en la técnica, tales como la desinfección de semillas, el recubrimiento de semillas, el espolvoreado de semillas, el remojo de semillas y la granulación de semillas. La aplicación de tratamiento de semillas del compuesto de fórmula I puede llevarse a cabo mediante cualquier método conocido, tal como pulverización o espolvoreo de las semillas antes de la siembra o durante la siembra / plantación de las semillas.

Los compuestos de la invención se pueden distinguir de otros compuestos similares en virtud de una mayor eficacia a bajas tasas de aplicación y/o diferente control de plagas, lo que puede ser verificado por el experto en la técnica

usando los procedimientos experimentales, usando concentraciones más bajas si es necesario, por ejemplo 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, o 0,2 ppm; o tasas de aplicación más bajas, tales como 300, 200, o 100 mg de AI por m². La mayor eficacia se puede observar mediante un mayor perfil de seguridad (frente a organismos no diana por encima y por debajo del suelo (tales como peces, pájaros, y abejas), mejores propiedades fisicoquímicas, o mayor biodegradabilidad).

En cada aspecto y realización de la invención, "que consiste esencialmente en" y sus inflexiones son una realización preferida de "que comprende" y sus inflexiones, y "que consiste en" y sus inflexiones son una realización preferida de "que consiste esencialmente en" y sus inflexiones.

La descripción de la presente solicitud pone a disposición todas y cada una de las combinaciones de realizaciones descritas aquí.

Debe señalarse que la descripción aquí con respecto a un compuesto de fórmula I se aplica igualmente con respecto a un compuesto de cada una de las fórmulas I*, I'a, I-A, I'-A, lo, y las Tablas A-1 a A-297, y la Tabla P. Además, el enantiómero preferido de fórmula I'a se aplica también a los compuestos de fórmula Iaa, y las Tablas A-1 a A-297, y la Tabla P. Asimismo, se pone a disposición aquí una sal agroquímicamente aceptable, estereoisómero, enantiómero, tautómero y/o N-óxido del compuesto de fórmulas I*, I'a, I-A, I'-A, lo, y las Tablas A-1 a A-297, y la Tabla P.

Ejemplos biológicos:

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden distinguirse de los compuestos conocidos en virtud de una mayor eficacia a bajas tasas de aplicación, lo que puede ser verificado por el experto en la técnica usando los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos, usando tasas de aplicación más bajas si es necesario, por ejemplo 50 ppm, 24 ppm, 12,5 ppm, 6 ppm, 3 ppm, 1,5 ppm, 0,8 ppm o 0,2 ppm.

Ejemplo B1 *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz)

Brotos de maíz colocados sobre una capa de agar en placas de microvaloración de 24 pocillos se trataron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm mediante pulverización. Después de secarlas, 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 las muestras no tratadas 4 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P25, P26, P35, P36, P37, P38, P39.

Ejemplo B2: *Euschistus heros* (Chinche marrón neotropical)

Se pulverizaron hojas de soja sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm. Después de secarlas, las hojas se infestaron con ninfas N2. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad y la inhibición del crecimiento en comparación con muestras no tratadas 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P11, P36, P37.

Ejemplo B3: *Frankliniella occidentalis* (Trips occidental de las flores): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos de hojas de girasol en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos, y se rociaron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de 10.000 DMSO. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de *Frankliniella* de edades variadas. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad 7 días después de la infestación.

Ejemplo B4: *Chilo supresoris* (barrenador rayado del arroz)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con dieta artificial con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm mediante pipeteo. Después del secado, las placas se infestaron con larvas L2 (6-8 por pocillo). Se evaluó la mortalidad, el efecto antialimentación, y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con las muestras no tratadas, 6 días después de la infestación. El control

de Chilo suppressalis mediante una muestra de ensayo se da cuando al menos una de las categorías de mortalidad, efecto antialimentario, e inhibición del crecimiento es mayor que la muestra no tratada.

Los siguientes compuestos dieron como resultado un control de al menos el 80% en al menos una de las tres categorías (mortalidad, antialimentación, o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P35, P36, P37, P38, P39, P40, P41.

Ejemplo B5: *Plutella xilostela* (Polilla de espalda de diamante)

Se trataron placas de microvaloración de 24 pocillos con dieta artificial con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm mediante pipeteo. Después del secado, los huevos de *Plutella* se pipetearon a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante de gel, y la placa se cerró con él. Se evaluó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con las muestras no tratadas 8 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las dos categorías (mortalidad o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P29, P35, P36, P37, P38, P39, P40, P41.

Ejemplo B6: *Myzus persicae* (Áfido verde del melocotonero): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos de hojas de girasol sobre agar en una placa de microvaloración de 24 pocillos, y se rociaron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm. Después del secado, los discos de hojas se infestaron con una población de áfidos de edades mixtas. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad 6 días después de la infestación.

Ejemplo B7: *Myzus persicae* (Áfido verde del melocotonero): Actividad sistémica

Se colocaron raíces de plántulas de guisante infestadas con una población de pulgón de edades variadas directamente en las soluciones de ensayo acuosas preparadas a partir de soluciones madre de DMSO de 10 000. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad 6 días después de colocar las plántulas en soluciones de ensayo.

Ejemplo B8: *Myzus persicae* (Áfido verde del melocotonero): Actividad intrínseca

Los compuestos de ensayo preparados a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm se aplicaron con pipeta en placas de microvaloración de 24 pocillos, y se mezclaron con disolución de sacarosa. Las placas se cerraron con un Parafilm estirado. Se colocó una plantilla de plástico con 24 orificios en la placa y se colocaron plántulas de guisantes infestadas directamente en el Parafilm. La placa infestada se cerró con un papel secante de gel y otra plantilla de plástico y luego se puso boca abajo. Se evaluó la mortalidad de las muestras 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de mortalidad a una tasa de ensayo de 12 ppm:

P4, P35.

Ejemplo B9: *Spodoptera littoralis* (Gusano de la hoja del algodón egipcio)

Se colocaron discos de hojas de algodón sobre agar en placas de microvaloración de 24 pocillos, y se rociaron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con cinco larvas L1. Se evaluó la mortalidad, el efecto antialimentación, y la inhibición del crecimiento de las muestras en comparación con las muestras no tratadas, 3 días después de la infestación. El control de *Spodoptera littoralis* por medio de una muestra de ensayo se proporciona cuando al menos una de las categorías mortalidad, efecto contra la alimentación e inhibición del crecimiento es superior a la de las muestras no tratadas.

Los siguientes compuestos dieron como resultado un control de al menos el 80% en al menos una de las tres categorías (mortalidad, antialimentación, o inhibición del crecimiento) a una tasa de aplicación de 200 ppm:

P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, P9, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P35, P36, P37, P38, P39, P40.

Ejemplo B10: *Spodoptera littoralis* (Gusano de la hoja del algodón egipcio)

Los compuestos de ensayo se aplicaron con una pipeta a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm en placas de 24 pocillos, y se mezclaron con agar. Se dispusieron semillas de lechuga sobre el agar y la placa de múltiples pocillos se cerró con otra placa que contenía también agar. Después de 7 días, el compuesto fue absorbido por las raíces y la lechuga creció hasta la placa que hacía de tapa. A continuación, se cortaron las hojas de lechuga en la placa que hacía de tapa. Los huevos de *Spodoptera* se pipetearon a través de una plantilla de plástico sobre un papel secante de gel húmedo, y la placa de tapa se cerró con él. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad, el efecto contra la alimentación y la inhibición del crecimiento en comparación con las muestras no tratadas 6 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos un 80% de control en al menos una de las tres categorías (mortalidad, antialimentación, o inhibición del crecimiento) a una tasa de ensayo de 12,5 ppm:

P1, P35.

Ejemplo B11: *Thrips tabaci* (Arañuela de la cebolla): Actividad de alimentación/contacto

Se colocaron discos de hojas de girasol en agar en placas de microvaloración de 24 pocillos, y se rociaron con disoluciones acuosas de ensayo preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm. Después de secarlos, los discos foliares se infestaron con una población de trips de edades variadas. Las muestras se evaluaron para determinar la mortalidad 6 días después de la infestación.

Ejemplo B12: *Mvzus persicae* (pulgón verde del melocotón)

Los compuestos de ensayo preparados a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm se aplicaron mediante un robot de manipulación de líquidos en placas de microvaloración de 96 pocillos, y se mezclaron con una disolución de sacarosa. Se estiró Parafilm sobre la placa de microvaloración de 96 pocillos, y se colocó sobre la placa una plantilla de plástico con 96 orificios. Los áfidos se tamizaron en los pocillos directamente sobre el Parafilm. Las placas infestadas se cerraron con una tarjeta de transferencia de gel y una segunda plantilla de plástico, y después se voltearon. Se evaluó la mortalidad de las muestras 5 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron como resultado al menos un 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 50 ppm:

P7, P14, P26.

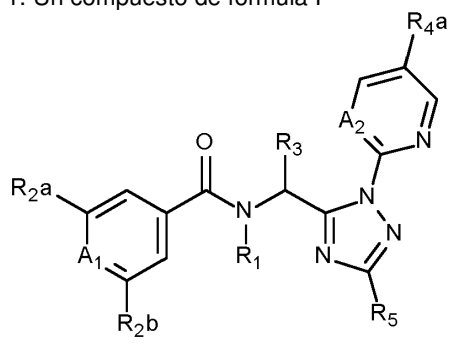
Ejemplo B13: *Plutella xilostela* (Polilla espalda de diamante)

Se trataron placas de microvaloración de 96 pocillos que contenían dieta artificial con disoluciones acuosas de ensayo, preparadas a partir de disoluciones madre de DMSO de 10.000 ppm, mediante un robot de manipulación de líquidos. Después del secado, los huevos (~30 por pocillo) se infestaron sobre una tapa de red que se suspendió sobre la dieta. Los huevos eclosionan, y las larvas L1 bajan a la dieta. Se evaluó la mortalidad de las muestras 9 días después de la infestación.

Los siguientes compuestos dieron un efecto de al menos 80% de mortalidad a una tasa de aplicación de 500 ppm: P5, P6, P7, P8, P11, P12, P14, P18, P22, P24, P26, P27, P35, P36, P40.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que

A₁ es N o C-R_{2c};

R_{2c} es H, halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, o haloalcoxi de C₁-C₃;

R_{2a} es cicloalquilo de C₃-C₆; cicloalquilo de C₃-C₆ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, y halógeno; cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄; cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄ sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano, y halógeno; cianoalquilo de C₁-C₅; cicloalcoxi de C₃-C₆; alquilsulfonilo de C₁-C₄; haloalquilsulfonilo de C₁-C₄; alquilsulfonilo de C₁-C₄; o haloalquilsulfonilo de C₁-C₄;

R_{2b} es H, halógeno, alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, haloalquiltio de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, SF₆, o CN;

A₂ es CR_{4b} o N;

R_{4b} es hidrógeno, o halógeno;

R_{4a} es ciano, o haloalcoxi de C₁-C₃;

R₁ es H, alquilo de C₁-C₆, cianoalquilo de C₁-C₆, aminocarbonilalquilo de C₁-C₆, hidroxycarbonilalquilo de C₁-C₆, nitroalquilo de C₁-C₆, trimetilsilanoalquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, haloalquenilo de C₂-C₆, alquínilo de C₂-C₆, haloalquínilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₄-alquilo de C₁-C₂, cicloalquilo de C₃-C₄-alquilo de C₁-C₂ en el que el grupo cicloalquilo de C₃-C₄ está sustituido con 1 o 2 haloátomos, oxetan-3-il-CH₂-, bencilo o bencilo sustituido con halo o haloalquilo de C₁-C₆;

R₃ es alquilo de C₁-C₃ o haloalquilo de C₁-C₃;

R₅ es halógeno, amino, (alquilo de C₁-C₃)amino, hidroxí, ciano, halocicloalquilo de C₃-C₄, haloalquenilo de C₂-C₆, haloalquilsulfanilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfanilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, (alquilo de C₁-C₃)sulfonilamino, (alquilo de C₁-C₃)sulfonil(alquilo de C₁-C₃)amino, (alquilo de C₁-C₃)NHC(O), (alquilo de C₁-C₃)₂NC(O), (cicloalquilo de C₃-C₆)NHC(O), (cicloalquilo de C₃-C₆)(alquilo de C₁-C₃)NC(O), (alquilo de C₁-C₃)C(O)(alquilo de C₁-C₃)N, (alquilo de C₁-C₃)C(O)NH, difenilmetanimimina o haloalcoxi de C₁-C₃; o sales agroquímicamente aceptables, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros y N-óxidos de los compuestos de fórmula I.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es metilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A₁ es N.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que A₁ es C-R_{2c}, en el que R_{2c} es hidrógeno o halógeno; preferiblemente hidrógeno.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, o HCH≡CCH₂-.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_{2a} es cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, ciano y halógeno, cicloalquilo de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄ sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cianoalquilo de C₁-C₅, cicloalcoxi de C₃-C₆, haloalquilsulfonilo de C₁-C₄ o haloalquilsulfonilo de C₁-C₄.

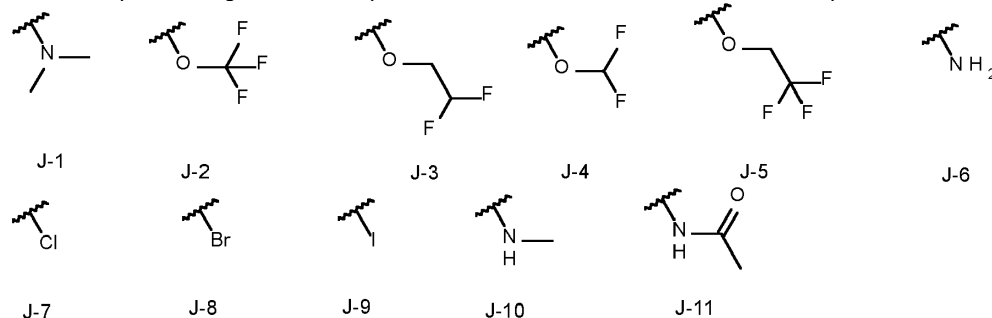
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_{2b} es halógeno, haloalquilo de C₁-C₃, haloalquiltio de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, o CN.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_{4a} es ciano, o fluoroalcoxi de C₁-C₃.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A₂ es N.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A₂ es CH.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₅ se selecciona de J-1 a J-11



12. Una composición que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uno o más auxiliares y diluyentes, y opcionalmente otro ingrediente activo más.

13. Un método

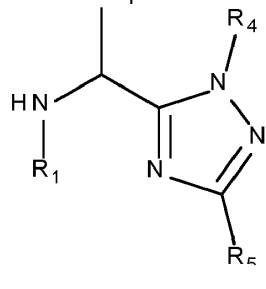
(i) para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos, o moluscos, que comprende aplicar a una plaga, a un lugar de una plaga, o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, una cantidad eficaz como insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición como se define en la reivindicación 12, en el que dicha plaga se encuentra en la agricultura, horticultura, silvicultura, el almacenamiento de productos de origen vegetal, o está asociada con el daño de estructuras hechas por el hombre; o

(ii) para la protección del material de propagación vegetal del ataque de insectos, ácaros, nematodos, o moluscos, que comprende tratar el material de propagación o el sitio, en el que se planta el material de propagación, con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición como se define en la reivindicación 12.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición como se define en la reivindicación 12, para uso en el control de parásitos en o sobre un animal que lo necesite.

15. Un material de propagación vegetal, tal como una semilla, que comprende o está adherido al mismo, un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una composición como se define en la reivindicación 12.

16. Un compuesto de fórmula IIa



en la que R₁ es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, R₅ es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 u 11, y R₄ es 2-piridilo sustituido en la posición 5 con ciano o haloalcoxi de C₁-C₃, y 2-pirimidilo sustituido en la posición 5 con ciano o haloalcoxi de C₁-C₃.