



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 042**

51 Int. Cl.:
C07H 19/01 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04764568 .4**
86 Fecha de presentación : **27.08.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1660510**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Avermectinas y monosacáridos de avermectina sustituidos en las posiciones 4' y 4'' que poseen propiedades pesticidas.**

30 Prioridad: **28.08.2003 GB 0320176**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

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

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

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 307 042 T3

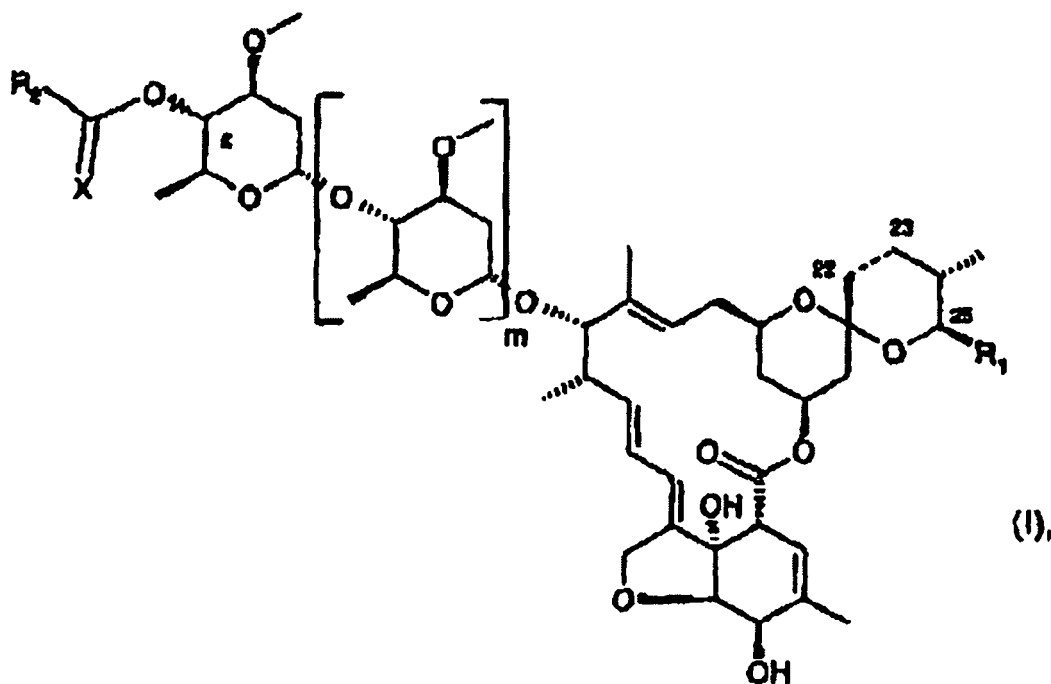
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Avermectinas y monosacáridos de avermectina sustituidos en las posiciones 4' y 4'' que poseen propiedades pesticidas.

5 **Campo de la técnica**

En un primer aspecto la invención se refiere a (1) la utilización de un compuesto de fórmula



donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es de un sólo enlace o enlace doble;

m es 0 ó 1;

40 R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, o alqueno C₂-C₁₂, y o bien

(A) R₂ es -N(R₃)R₄, y

45 (1) X es O, donde

50 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alqueno C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquino C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

55 R₄ es alquilo C₁-C₁₂ mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alqueno C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquino C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta pentasustituido, NH₂, NH-alquilo C₁-C₁₂, N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquilo C₁-C₆-N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -alquilo C₁-C₆-N⁺(alquilo C₁-C₁₂)₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₆H₅, SO₂fenil, SO₂bencil, OH, -O-alquilo C₁-C₁₂, -o-alqueno C₁-C₁₂ o -O-alquino C₁-C₁₂; o

(2) X es S, donde

60 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alqueno C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquino C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

65 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alqueno C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquino C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo

ES 2 307 042 T3

no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta pentasustituido, NH₂, NH-alquilo C₁-C₁₂, N(alquilo C₁-C₁₂)₂, SO₂NH₂, SO₂NHC₆H₅, SO₂ fenilo, SO₂ bencilo, OH o -O-alquilo C₁-C₁₂; o

5 (3) X es O ó S, donde R₃ y R₄ conjuntamente son un alquileo de tres a siete miembros o un puente alquileo de cuatro a siete miembros, en el que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, C=O o NR₆; o

(B) R₂ es OR₅ y X es O ó S, donde R₅ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, aquenilo-C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido,

en el cual los sustituyentes alquilo-, alquenilo-, alquinilo-, alquileo-, alquenileno-, heterociclilo-, arilo- y cicloalquil-radicales mencionados como R₃, R₄ y R₅ se seleccionan entre el grupo que consiste en OH, halógeno, halo-alquilo-C₁-C₂, CN, SCN, NO₂, alquinilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; norbornilenilo; cicloaquenilo-C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo-C₃-C₈, alcoxi-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂-alcoxi-C₁-C₁₂, cicloalcoxi-C₃-C₈, alquiltio-C₁-C₁₂, cicloalquiltio-C₃-C₈, haloalquiltio-C₁-C₁₂, alquilsulfinilo-C₁-C₁₂, cicloalquilsulfinilo-C₃-C₈, haloalquilsulfinilo-C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfinilo-C₃-C₈, alquilsulfonilo-C₁-C₁₂, cicloalquilsulfonilo-C₃-C₈, haloalquilsulfonilo-C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfonilo-C₃-C₈, alquenilo-C₂-C₈, alquinilo-C₂-C₈, -N(R₆)₂, en donde los dos R₆ son independientes el uno del otro, -C(=O)R₇, -O-C(=O)R₈, -NHC(=O)R₇, -S-C(=S)R₈, -P(=O)(O-alquilo C₁-C₆)₂, -S(=O)₂R₁₁; -NH-S(=O)₂R₁₁, -OC(=O)-alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₁₁; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociclixo, ariltio, benciltio, heterociciltio; y también arilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociclixo, ariltio, benciltio o heterociciltio que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta penta sustituidos por los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, haloalquiltio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, metilendioxi, -C(=O)R₇, -O-C(=O)-R₈, -NH-C(=O)R₈, -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro, alquilsulfinilo C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₆ y halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈;

30 R₆ es H, alquilo C₁-C₈, hidroxialquilo-C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, bencilo, -C(=O)R₇, o -CH₂-C(=O)-R₇;

35 R₇ es H, OH, SH, -N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; alquilo C₁-C₂₄, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₁₂, alqueniloxi C₂-C₈, alquiniloxi C₂-C₈, NH-alquilo C₁-C₆-C(=O)R₉, -N(alquilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆-C(=O)-R₉, -O-alquilo C₁-C₂-C(=O)R₉, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociclixo; o arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi o heterociclixo, que están no sustituidos o mono sustituidos hasta tri sustituidos en el anillo independientemente el uno del otro por halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

45 R₈ es H, alquilo C₁-C₂₄, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; -alquilo C₁-C₆-C(=O)R₁₀, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo que, en función de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta tri sustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂;

50 R₉ es H, OH, alquilo C₁-C₂₄ que está opcionalmente sustituido con OH, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆; alquenilo C₁-C₁₂, alquinilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₈, arilo, ariloxi, benciloxi, heterociclilo, heterociclixo o -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro;

55 R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo y ciano; -cicloalquilo C₁-C₈, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo, que, dependiendo de las posibilidades de sustitución del anillo, son mono sustituido a tri sustituido por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂; o,

60 si es apropiado, un isómero E/Z, mezcla de isómero E/Z y/o un tautómero de éstos, en cada caso en forma libre o en forma de sal; para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata*.

Preferiblemente, R₁ es isopropilo o sec-butilo o una mezcla de los mismos.

65 En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata* que comprende la aplicación de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha descrito en la reivindicación 1 y por lo menos un auxiliar a las plagas o sus hábitats.

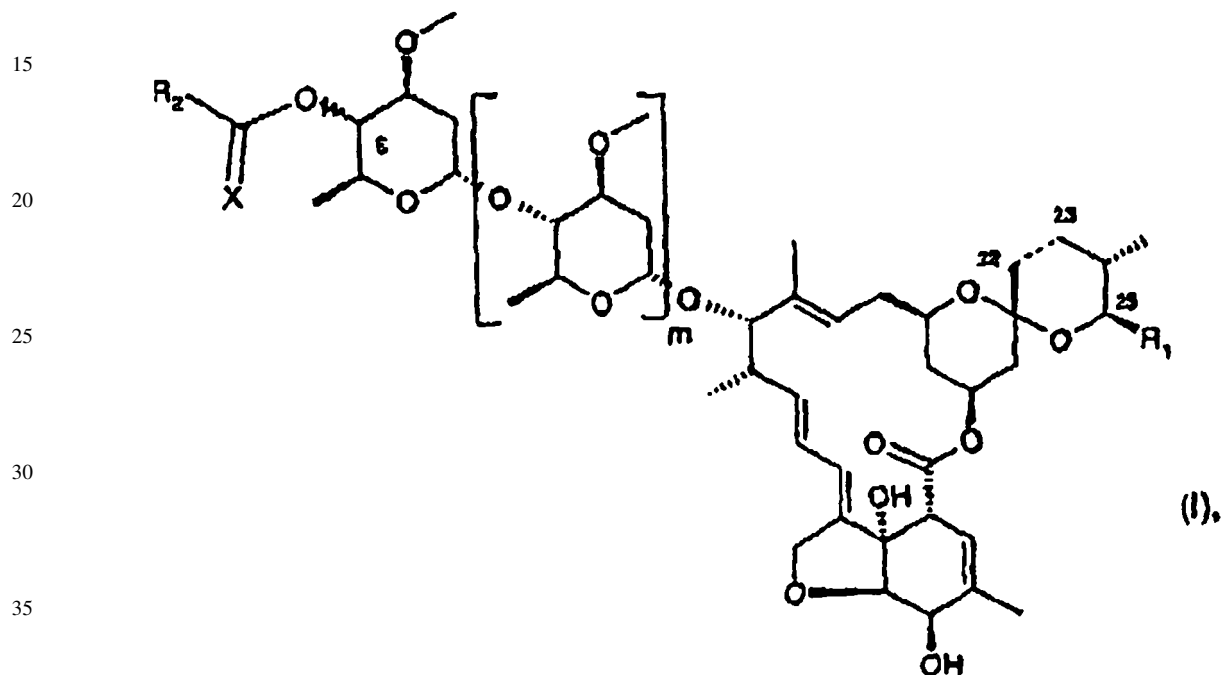
ES 2 307 042 T3

Preferiblemente, el procedimiento es para la protección del material de propagación de plantas donde se trata el material de propagación o el sitio donde el material de propagación se ha plantado.

En un tercer aspecto, la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido más arriba para la preparación de una composición para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata*.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un material de propagación de plantas tratado de acuerdo con el procedimiento preferido definido más arriba.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula



donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es de un sólo enlace o enlace doble;

m es 0 ó 1;

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, o alquenilo C₂-C₁₂, y o bien

(A) R₂ es -N(R₃)R₄, y

- (1) X es S, donde R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, NH₂, NH-alquilo C₁-C₁₂, N(alquilo C₁-C₁₂)₂, SO₂NH₂, SO₂NHC₆H₅, SO₂ fenilo, SO₂ bencilo, OH o -O-alquilo C₁-C₁₂; o

- (2) X es S, donde R₃ y R₄ conjuntamente son un alquileno de tres a siete miembros o un puente alquileno de cuatro a siete miembros, en el que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, C=O o NR₆; o

(B) R₂ es OR₅ y X es S, donde

R₅ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido,

ES 2 307 042 T3

Los compuestos reivindicados según la invención son derivados de Avermectina. Las Avermectinas son conocidas por el experto en la materia. Estas son un grupo de compuestos activos con actividad pesticida relacionados muy estrechamente estructuralmente que se obtienen a partir de la fermentación de una cepa del microorganismo *Streptomyces avermitilis*. Pueden obtenerse derivados de Avermectinas mediante síntesis química convencional.

Las Avermectinas que pueden obtenerse a partir de *Streptomyces avermitilis* son A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a y B2b. Los compuestos referenciados como "A" y "B" tienen un radical metoxi y un grupo OH, respectivamente, en la posición-5. Las series "a" y las series "b" son compuestos en los que el sustituyente R₁ (en la posición 25) es un radical sec-butilo y un radical isopropilo, respectivamente. El número 1 en el nombre de los compuestos significa que los átomos 22 y 23 están unidos por dobles enlaces; el número 2 significa que estos están unidos por un enlace simple y que el átomo de C 23 lleva un grupo OH. La nomenclatura de más arriba cumple en la descripción de la presente invención para referirse al tipo de estructura específica en los derivados de Avermectina que no existen de manera natural de acuerdo con la invención que corresponden a la Avermectina que existe de manera natural. La presente invención pone a disposición derivados de compuestos de las series B1, en particular, mezclas de derivados de Avermectina B1, especialmente B1a y B1b, junto con derivados que tengan un enlace simple entre los átomos de carbono 22 y 23, y los derivados que tengan otros sustituyentes en la posición-25, así como los correspondientes monosacáridos.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes como tautómeros. Por consiguiente, tanto más arriba como a continuación, los compuestos de fórmula (I) se entienden también, si es apropiado, que incluyen los tautómeros correspondientes, incluso si estos últimos no están específicamente mencionados en cada caso.

Los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros pueden formar sales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos. Estas sales de adición de ácidos se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes tales como los ácidos minerales como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido hidrohálico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, ácidos alcanocarboxílicos C₁-C₄ halo sustituidos, por ejemplo, el ácido acético, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados como, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido ftálico, ácidos hidroxicarboxílicos como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico o ácido benzoico o con ácidos sulfónicos orgánicos tales como no sustituidos o sustituidos como, por ejemplo, alcano C₁-C₄ halo-sustituido o ácidos aril sulfónicos como, por ejemplo ácido metano- o p-toluen-sulfónico. Los compuestos de fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo ácido pueden además formar sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales tales como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreas como, por ejemplo, sales de sodio, de potasio o de magnesio o sales con amoníaco o con una amina orgánica tal como morfina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di- o tri- alquilamina inferior como, por ejemplo, etilamina, dietilamina, trietilamina o dimetilpropilamina o una mono-, di- o trihidroxi alquilamina inferior como, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. También pueden formarse las correspondientes sales internas, cuando sea apropiado. Es preferible la forma libre. Entre las sales de los compuestos de fórmula (I), son preferibles las sales agroquímicas ventajosas. Tanto más arriba como a continuación, cualquier referencia a los compuestos libres de fórmula (I) o sus sales se entiende, cuando sea apropiado, que también están incluidas las sales correspondientes o los compuestos libres de fórmula (I), respectivamente. Lo mismo para los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

A menos que se defina de otra forma, los términos generales utilizados más arriba y a continuación tienen los significados que se dan a continuación.

A menos que se defina de otra forma, los grupos que contienen carbono contienen en cada caso de 1 hasta 6, preferiblemente de 1 hasta 4, en particular 1 ó 2 átomos de carbono.

Un halógeno- como un grupo *per se* y también como un elemento estructural de los otros grupos y compuestos como un haloalquilo, haloalcoxi y halo alquiltio es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular, flúor, cloro o bromo, especialmente flúor o cloro.

Un alquilo- como un grupo *per se* y también como un elemento estructural de los otros grupos y compuestos como un haloalquilo, alcoxi y alquiltio es, en cada caso en función del número de átomos de carbono contenidos en cada caso en el grupo o compuesto en cuestión, sea una cadena lineal simple como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo o octilo o ramificada como, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo o isohexilo. El número de átomos de carbono preferibles en un grupo alquilo está entre 1 y 6, como entre 1 y 4.

Un cicloalquilo- como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos o compuestos, tales como, por ejemplo, halocicloalquilo, cicloalcoxi y cicloalquiltio- es, en cada caso en función del número de átomos de carbono contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El número de átomos de carbono preferibles en un grupo cicloalquilo está entre 3 y 6 como, por ejemplo 3 y 4.

Un alqueno- como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos o compuestos, es, en cada caso en función del número de átomos de carbono y enlaces dobles aislados o conjugados contenidos en el grupo, ya bien sea de cadena lineal como, por ejemplo vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 1-heptenilo, 1,3-

ES 2 307 042 T3

hexadienilo o 1,3-octadienilo, o de cadena ramificada como, por ejemplo isopropenilo, isobutenilo, isoprenilo, tercpentenilo, isohexenilo, isoheptenilo o isoocetenilo. Tienen preferencia los grupos alquenilos que tengan de 3 a 12, en particular de 3 a 6, especialmente de 3 ó 4, átomos de carbono.

5 Un alquinilo- como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos o compuestos, es, en cada caso en función del número de átomos de carbono y enlaces dobles aislados o conjugados contenidos en el grupo o compuesto en cuestión, ya bien sea de cadena lineal como, por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butenilo, 3-penteno, 1-hexeno, 1-hepteno, 3-hexeno-1-eno o 1,5-heptadieno-3-eno, o de cadena ramificada como, por ejemplo, 3-metilbuteno-1-eno, 4-etilpenteno-1-eno, 4-metilhexeno-2-eno o 2-metilhepteno-3-eno. Son preferibles los grupos alquenos que tengan de 3 a 12, en particular, de 3 a 6, especialmente de 3 ó 4, átomos de carbono.

Los grupos y compuestos que contienen carbonos halógeno sustituidos como, por ejemplo, alquil, alqueno, alquino, cicloalquil, alcoxi o alquilo halógeno sustituidos, pueden estar parcialmente halogenados o perhalogenados, donde en el caso de polihalogenación los sustituyentes halógenos pueden ser idénticos o diferentes. Ejemplos de haloalquilo- como grupo *per se* y también como elemento estructural de otros grupos y compuestos tales como haloalcoxi o haloalquilo- son metilo que es un mono- hasta tri- sustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como CHF_2 ó CF_3 ; etilo que es mono- hasta penta- sustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF o CClFCHClF ; propilo o isopropilo que es mono- hasta hepta- sustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ó $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butilo o uno de sus isómeros, mono- hasta nonasustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentilo o uno de sus isómeros, mono- hasta undecasustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF}_2)\text{CF}_3$ ó $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; y hexilo o uno de sus isómeros, mono- hasta tridecasustituido por flúor, cloro y/o bromo tal como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ ó $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

25 Un Arilo es en particular fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, perileno o fluoreno, preferiblemente fenilo.

Por heterocíclico se entiende un anillo monocíclico de tres a siete miembros, que puede estar saturado o insaturado, y que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo con consiste en N, O y S, especialmente N y S; o un sistema de anillos bicíclicos que tenga entre 8 y 14 átomos en el anillo, que puede estar saturado o insaturado, y que puede contener ya sea en un único anillo o en ambos anillos independientemente el uno del otro, uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en particular, el heterocíclico es piperidino, piperacino, oxirano, morfolino, tiomorfolino, piridino, N-oxidopiridino, pirimidino, piracino, s-triacino, 1,2,4-triacino, tienilo, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, pirano, tetrahidropirano, pirrolo, pirrolino, pirrolidino, pirazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, tiazolinilo, tiazolidino, oxadiazolilo, dioxaborolano, ftalimidoilo, benzotienilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofurano, bencimidazolilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, indolinilo, isoindolinilo, cumarino, indazolilo, benzotiofenilo, benzofurano, pteridino o purino, que preferiblemente están unidos vía un átomo de C; es preferible el tienilo, benzofurano, benzotiazolilo, tetrahidropirano, dioxaborolano o indolilo; en particular, dioxaborolano, piridino o tiazolilo. Dichos radicales heterocíclicos pueden, preferiblemente, estar no sustituidos o, en función de las posibilidades de sustitución en el sistema del anillo, sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, =O, -OH, =S, SH, nitro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo y bencilo.

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

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

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

50 (4) compuestos según el grupo (1) de fórmula (I) en donde R_1 es 1-metil-butilo;

(5) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (4) de fórmula (I) en donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace simple;

55 (6) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (4) de fórmula (I) en donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace doble;

(7) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) en donde m es 0;

60 (8) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (6) de fórmula (I) en donde m es 1;

(9) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (8) de fórmula (I) en donde la configuración en la posición- ϵ es (R);

65 (10) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (8) de fórmula (I) en donde la configuración en la posición- ϵ es (S);

ES 2 307 042 T3

(11) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (10) de fórmula (I) en donde X es O;

(12) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (10) de fórmula (I) en donde X es S;

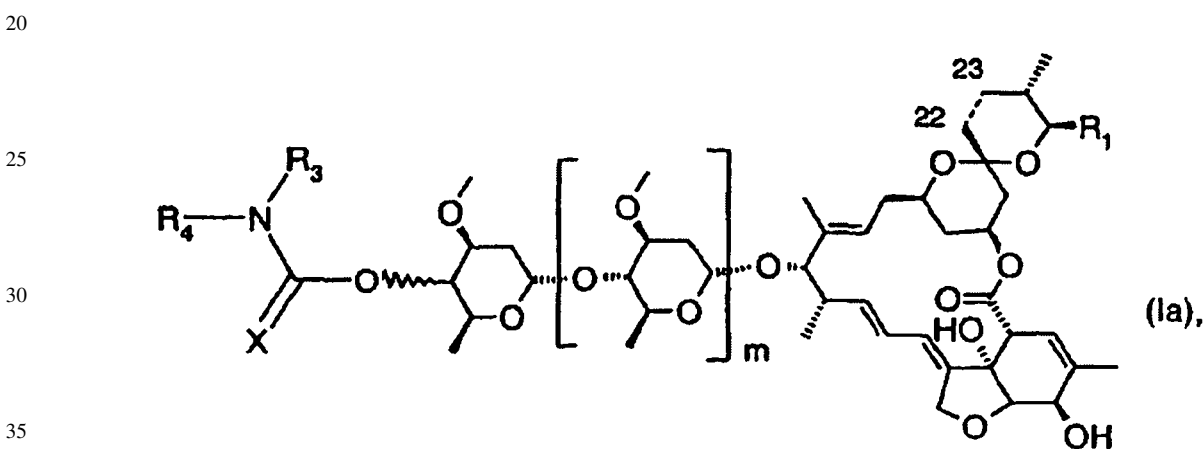
5 (13) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (12) de fórmula (I) en donde R₂ es -N(R₃)R₄, R₃ es hidrógeno y R₄ es alquilo C₁-C₁₂ mono- hasta tri- sustituido o cicloalquilo C₃-C₁₂ mono- hasta penta- sustituido o no sustituido;

(14) compuestos según cualquiera de los grupos (1) a (12) de fórmula (I) en donde R₂ es OR₅ y R₅ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ o alqueno C₂-C₁₂.

10 Compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tal y como se ha definido en la fórmula (I) por la referencia (1), m es 0 ó 1, en enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace simple o un doble enlace, X es O, R₂ es -N(R₃)R₄ y R₃ y R₄ son H o alquilo C₁-C₁₂, especialmente preferido es donde R₃ es H y R₄ es alquilo C₁-C₆.

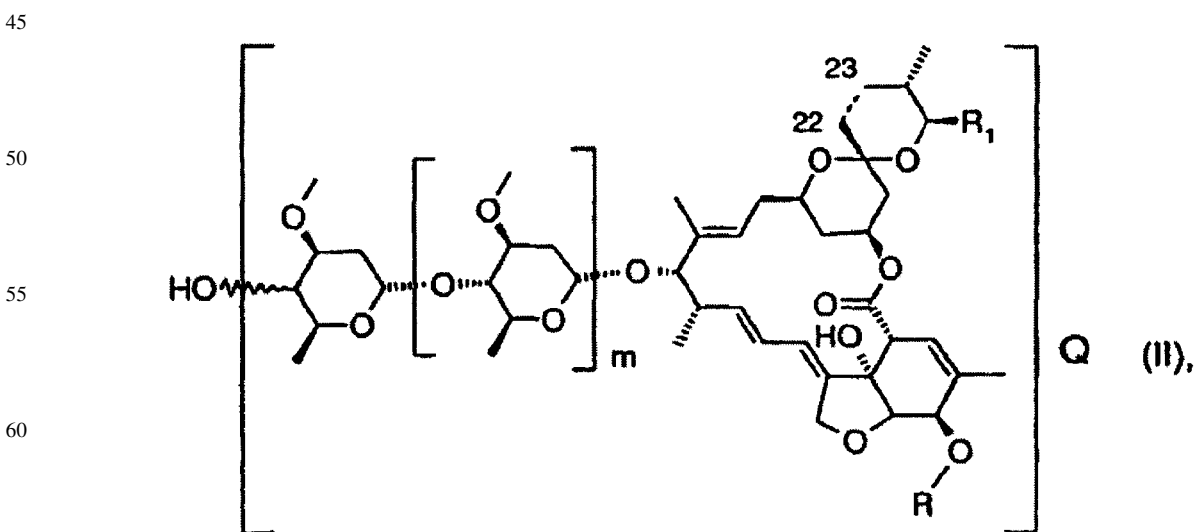
15 En el contexto de la invención, son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) listados en las tablas y, si es apropiado, sus isómeros E/Z y mezclas de isómeros E/Z.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula



40 y si es apropiado tautómeros de los mismos, donde R₁, R₃, R₄, X y m tienen el mismo significado dado más arriba en (1) para la fórmula (I), y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 13 es un enlace simple o un doble enlace, en donde:

(A) un compuesto de fórmula

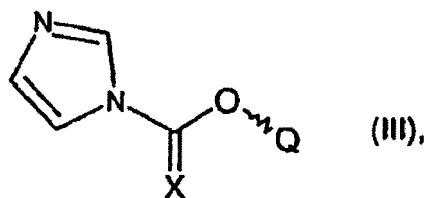


ES 2 307 042 T3

que es conocido o puede prepararse por métodos conocidos, en donde R_1 y m tienen el significado dado en la fórmula (I) y R es un grupo protector, se convierte con 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un compuesto de fórmula

5

10



15

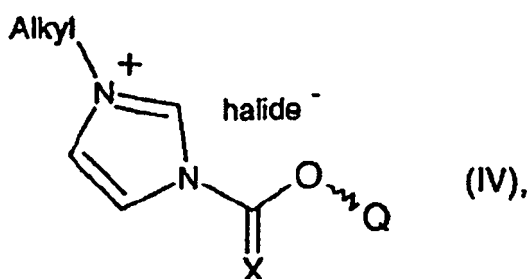
donde Q tiene el mismo significado que la parte de la fórmula (II) que está entre paréntesis marcada con Q , y X es O u S ("acilación");

20

(B) se prepara un compuesto de fórmula (IV)

25

30



35

donde X y Q tienen el significado dado en la fórmula (III), por reacción de un compuesto de fórmula (III) con un haloalcano, preferiblemente yodometano ("activación");

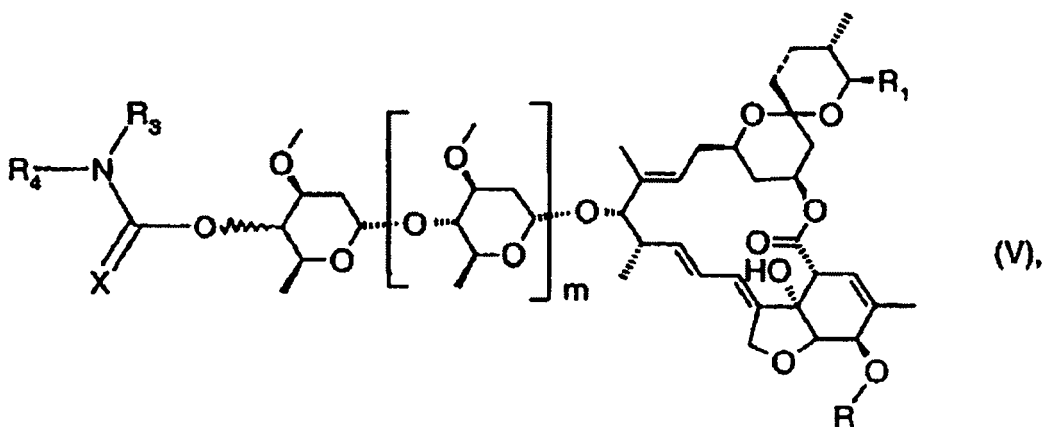
(C) se prepara un compuesto de fórmula (V)

40

45

50

55



60

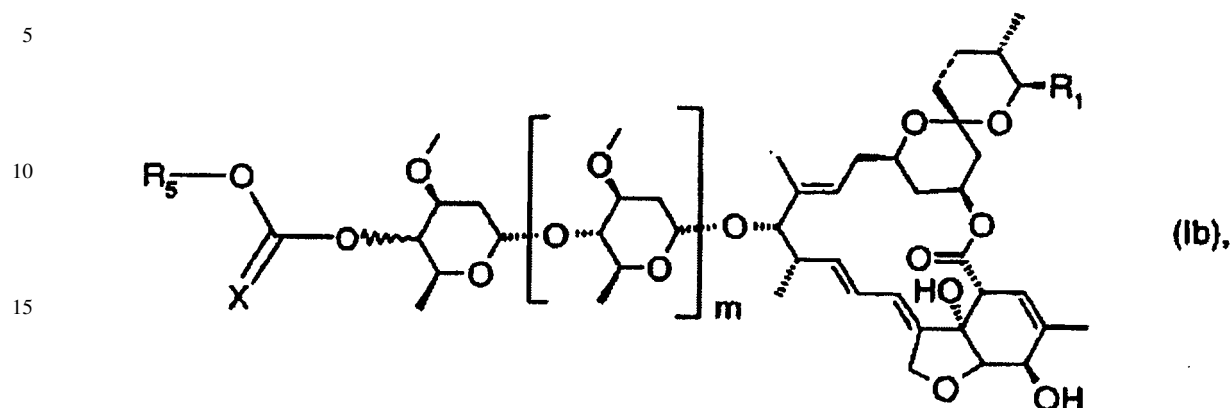
donde R_1 , m , R_3 , R_4 y X tienen el significado dado para a fórmula (I), y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un simple enlace o un doble enlace, y R es un grupo protector de fórmula (II), por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula $\text{HN}(R_3)R_4$, en donde R_3 , R_4 y X tienen el mismo significado dado en la fórmula (I) ("aminación"); y

(D) se desprotege dicho compuesto fórmula (V).

65

La invención también proporciona

(E) Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula



25 y, si es apropiado, tautómeros del mismo, en donde R_1 , R_5 , X y m tienen el significado dado más arriba por (1) en la fórmula (I), y el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es un enlace simple o un doble enlace, en donde el compuesto de la fórmula anterior (IV) reacciona con un compuesto de fórmula $R_5\text{-OH}$, donde R_5 tiene el mismo significado dado más arriba por (1) en la fórmula (I), y el compuesto resultante se desprotege en analogía a la etapa (D).

30 En una variante alternativa del procedimiento anterior para la preparación del compuesto de fórmula (Ia), la etapa de desprotección (D) puede llevarse a cabo antes de la etapa (B) de "activación". A continuación, la etapa (C) de "aminación" se llevará a cabo con el compuesto de fórmula (IV) que no tiene un grupo protector en la posición-5.

35 Asimismo, la etapa (B) de activación puede omitirse completamente, es decir, el compuesto de fórmula (III) o bien primero según la etapa (C) se convierte directamente al compuesto (V) y, a continuación, dicho compuesto (V) se desprotege de acuerdo con la etapa (D), o bien el compuesto (III) primero se desprotege y, a continuación, en analogía a la etapa (C) se convierte en un compuesto (Ia).

40 En una variante alternativa para la preparación del compuesto de fórmula (Ia), donde R_3 es H y R_4 es tal y como se ha definido más arriba, un compuesto de fórmula (II) reacciona con un compuesto de fórmula $R_4\text{N}=\text{C}=\text{X}$, donde X es O ó S y el compuesto resultante se desprotege en analogía a la etapa (D).

45 En una variante adicional para la preparación del compuesto de fórmula (Ia), donde R_3 y R_4 son tal y como se han definido más arriba, un compuesto de fórmula (II) reacciona con un compuesto de fórmula $R_3R_4\text{N}(\text{C}=\text{X})\text{Cl}$, donde X es O ó S, y el compuesto resultante se desprotege en analogía a la etapa (D).

50 En una variante alternativa del procedimiento de más arriba para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib), la etapa de desprotección (D) puede llevarse a cabo antes de la etapa (B) de "activación". A continuación, la reacción con un compuesto de fórmula $R_5\text{OH}$ (etapa (E)) se llevará a cabo con el compuesto de fórmula (IV) que no tiene un grupo protector en la posición-5.

55 En otra alternativa del procedimiento de más arriba para la preparación de compuestos (Ib), la etapa de activación puede omitirse completamente y la reacción del compuesto de fórmula (III), donde X es O, con un compuesto de fórmula $R_5\text{OH}$ en presencia de un ácido, preferiblemente ácido metanosulfónico, proporciona directamente compuestos de fórmula (Ib), donde $X = \text{O}$.

60 En una variante adicional para la preparación del compuesto de fórmula (Ib), donde $X = \text{O}$, un compuesto de fórmula (II) reacciona con un compuesto de fórmula $R_5\text{OCOCl}$ o de fórmula $R_5\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_5$, donde R_5 tiene el mismo significado definido más arriba en la fórmula (I), y el compuesto resultante se desprotege en analogía a la etapa (D).

65 Los comentarios de más arriba en relación a los tautómeros de compuestos de fórmula (I) también se aplican de forma análoga a los materiales de partida mencionados más arriba y a continuación con respecto a sus tautómeros y diastereómeros.

Las reacciones descritas más arriba y a continuación se llevan a cabo de forma conocida *per se*, por ejemplo, en ausencia o, por regla general, en presencia de un disolvente adecuado o diluyente o una mezcla de los mismos, llevándose a cabo las reacciones, cuando se requiera, con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente -80°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferiblemente desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente $+150^\circ\text{C}$, y si es necesario,

ES 2 307 042 T3

en un recipiente cerrado, bajo presión, y en atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras. Las condiciones de reacción especialmente ventajosas pueden encontrarse en los ejemplos.

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

El producto se aísla por métodos habituales, por ejemplo, mediante filtración, cristalización, destilación o cromatografía o cualquier combinación deseable de estos métodos.

10 Los grupos protectores tal y como se definen por ejemplo en los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV) y (V) incluyen: radicales alquil éter, tales como metoximetilo, metiltiommetilo, terc-butiltiommetilo, benciloximetilo, p-metoxibencilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, terc-butilo, alilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, trifenilmétilo; radicales trialquilsililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-terc-butilsililo, dimetil-isopropilsililo, dimetil-1,1,2-trimetilpropilsililo, dietil-isopropilsililo, dimetil-terc-hexilsililo, pero también grupos fenil-terc-alquilsililos, tales como difenil-terc-butilsililo; ésteres, tales como formatos, acetatos, cloroacetatos, dicloroacetatos, tricloroacetatos, trifluoroacetatos, metoxiacetatos, fenoxiacetatos, pivaloatos, benzoatos; anión carbonatos, tales como metil-, 9-fluoronilmétilo-, etil-, 2,2,2-tricloroetil-, 2-(trimetilsililo)etil-, vinil-, alil-, bencil-, p-metoxibencil-, o-nitrobencil-, p-nitrobencil-, pero también p-nitrofenil-carbonato.

15 Son preferibles los radicales trialquilsililos, tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetil-terc-butilsililo, difenil-terc-butilsililo, ésteres, tales como metoxiacetatos y fenoxiacetatos, y carbonatos, tales como 9-fluoronilmétilcarbonatos y alilcarbonatos. Es especialmente preferido el dimetil-terc-butilsililo éter.

25 Los materiales de partida mencionados más arriba y a continuación que se utilizan para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea aplicable, sus tautómeros son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*, como por ejemplo se indicará a continuación.

30 Los compuestos de fórmulas (III) a (V) son también un aspecto de la presente invención. Los compuestos (III) a (V) tienen o bien un grupo protector en el átomo de oxígeno en la posición-5, o alternativamente están desprotegidos. Los compuestos de fórmula (I) y los de fórmulas (III) a (V), en la forma protegida y desprotegida, son intermedios valiosos para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), y pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*. El uso de compuestos de fórmula (II) y de fórmulas (III) a (V) tanto en la forma protegida como en la desprotegida para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) también es objeto de la presente invención. Los casos preferidos de sustituyentes son los mismos que se han definido para el compuesto de fórmula (I) en las secciones (2) a (14).

40 *Procedimiento variante (A)*

Ejemplos de disolvente y diluyentes incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos y alicíclicos y hidrocarburos halogenados, tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, tetralina, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano o tetracloroetano; éteres, tales como dietil éter, dipropil éter, diisopropil éter, dibutil éter, terc-butil metil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol dimetil éter, dimetoxidietil éter, tetrahydrofurano o dioxano; ésteres de ácidos carboxílicos, tales como acetato de etilo; amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidinonas; nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido; o mezclas de los disolventes mencionados. Son preferibles las amidas, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, especialmente dimetilacetamida.

Ventajosamente las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperatura desde aproximadamente -70°C hasta 50°C, preferiblemente desde -10°C hasta 25°C.

55 Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en el Ejemplo P.1 (etapa A) y P.7 (etapa A).

60 *Procedimiento variante (B)*

Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que se han indicado en el procedimiento variante A. En particular, son especialmente adecuados los nitrilos tales como el acetonitrilo.

65 Ventajosamente las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente -70°C hasta 50°C, preferiblemente desde -10°C hasta 25°C.

Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en los Ejemplos P.1 (etapa C) y P.7 (etapa C).

ES 2 307 042 T3

Procedimiento variante (C)

Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que se han indicado en el procedimiento variante A.

5 Ventajosamente las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente -70°C hasta 60°C, preferiblemente desde 0°C hasta 25°C.

Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en los Ejemplos P.1 (etapa D), P.4 (etapa D) y P.7 (etapa D).

10 *Procedimiento variante (D)*

Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que se han indicado en el procedimiento variante A.

15 Además, son adecuados los alcoholes tales como metanol, etanol o 2-propanol y agua.

Ventajosamente las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente -70°C hasta 100°C, preferiblemente desde -10°C hasta 25°C.

20 Para la eliminación del grupo protector son adecuados los ácidos de Lewis, tales como ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, BF₃.OEt₂, HF en piridina, Zn(BF₄)₂.H₂O, ácido p-toluenesulfónico, AlCl₃, HgCl₂; fluoruro de amonio, tal como fluoruro de tetrabutylamonio; bases, tales como amoníaco, trietilamina o bases heterocíclicas; hidrogenólisis con un catalizador tal como paladio-sobre-carbono; agentes reductores, tales como borohidruro de sodio o hidruro de tributilestano con un catalizador, tal como Pd(PPh₃)₄, o también zinc con ácido acético.

25 Son preferibles los ácidos, tales como el ácido metanosulfónico o HF en piridina; borohidruro de sodio con Pd (0); bases, tales como amoníaco, trietilamina o piridina; especialmente ácidos tales como el HF en piridina o ácido metanosulfónico.

30 Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en los Ejemplos P.1 (etapa B), P.4 (etapa E), P.6 (etapa B) y P.10 (etapa C).

Procedimiento variante (E)

35 Los ejemplos de disolventes y diluyentes son los mismos que se han indicado en el procedimiento variante A.

Ventajosamente las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas desde aproximadamente -70°C hasta 60°C, preferiblemente desde 0°C hasta 25°C.

40 Las condiciones especialmente preferidas para la reacción se describen en los Ejemplos P.21 (etapa A) y P.22.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de uno de los posibles isómeros o en forma de una mezcla de los mismos, en forma de isómeros puros o en forma de una mezcla diastereomérica; la invención se refiere tanto a los isómeros puros como a las mezclas diastereoméricas y debe interpretarse de esta forma tanto más arriba como a 45 continuación, incluso si no se mencionan detalles de estereoquímica específicamente en cada caso.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en los isómeros puros mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización a partir de un disolvente, mediante cromatografía, por ejemplo cromatografía líquida de elevada presión (HPLC) en acetilcelulosa, con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante el corte con encimas específicas inmovilizadas, o vía la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo utilizando éteres corona, estando sólo un isómero acomplejado.

55 A parte de mediante la separación de las mezclas de isómeros correspondientes, los diastereoisómeros puros pueden obtenerse según la invención también mediante métodos conocidos de forma general de síntesis estereoselectiva, por ejemplo mediante la realización del procedimiento según la invención que utiliza materiales de partida que tienen estereoquímica proporcionalmente adecuada.

60 En cada caso, puede ser ventajoso aislar o sintetizar el isómero más activo biológicamente, cuando los componentes individuales tienen diferente actividad biológica.

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

65 En los procedimientos de la presente invención es preferible utilizar aquellos materiales de partida e intermedios que dan los compuestos de fórmula (I) que sean especialmente preferidos.

En el área del control de plagas, los compuestos de fórmula (I) según la invención son ingredientes activos que muestran actividad de prevención y/o curativa valiosa con un espectro biocida muy ventajoso y un espectro muy am-

plio, incluso a bajos niveles de concentración, mientras presentan buena tolerancia en los animales de sangre caliente, peces y plantas. Sorprendentemente, estos son igualmente adecuados para el control tanto de plagas en plantas y ecto- y endo-parásitos en humanos y más especialmente en animales de producción, animales domésticos y animales de compañía. Son eficaces contra todas o individualmente las etapas de desarrollo de plagas de animales normalmente susceptibles, pero también contra las plagas de animales resistentes, tales como insectos y representativos del orden Acarina, nematodos, cestodos y trematodos, mientras al mismo tiempo protegen los organismos útiles. La actividad insecticida o acaricida de los ingredientes activos según la invención puede manifestarse directamente, por ejemplo, en la mortalidad de las plagas, que tiene lugar inmediatamente o sólo después de algún tiempo, por ejemplo durante la muda, o indirectamente, por ejemplo en oviposición reducida y/o tasa de nacimiento, correspondiendo a una buena actividad una mortalidad de al menos 50 a 60%.

Es posible un control con éxito, en particular, de plagas de órdenes de Lepidoptera, Coleoptera, Orthoptera, Isoptera, Psocoptera, Anoplura, Mallophaga, Tysanoptera, Heteroptera, Homoptera, Hymenoptera, Diptera, Siphonaptera, Tysanura y Acarina, principalmente Lepidoptera y Coleoptera. Es posible un control muy especialmente bueno de las siguientes plagas:

Abagrotis spp., *Abraxas* spp., *Acantholeucania* spp., *Acanthoplusia* spp., *Acarus* spp., *Acarus siro*, *Aceria* spp., *Aceria sheldoni*, *Acleris* spp., *Acoloitus* spp., *Acompsia* spp., *Acossus* spp., *Acria* spp., *Acrobasis* spp., *Acrocercops* spp., *Acrolepia* spp., *Acrolepiopsis* spp., *Acronicta* spp., *Acropolititis* spp., *Actebia* spp., *Aculus* spp., *Aculus schlechtendali*, *Adoxophyes* spp., *Adoxophyes reticulana*, *Aedes* spp., *Aegeria* spp., *Aethes* spp., *Agapeta* spp., *Agonopterix* spp., *Agriopsis* spp., *Agriotes* spp., *Agriphila* spp., *Agrochola* spp., *Agroperina* spp., *Alabama* spp., *Alabama argillaceae*, *Agrotis* spp., *Albuna* spp., *Alcathoe* spp., *Alcis* spp., *Aleimma* spp., *Aletia* spp., *Aleurothrixus* spp., *Aleurothrixus floccosus*, *Aleyrodes* spp., *Aleyrodes brassicae*, *Allophytes* spp., *Alsophila* spp., *Amata* spp., *Amathes* spp., *Amblyomma* spp., *Amblyptilia* spp., *Ammoconia* spp., *Amorbia* spp., *Amphion* spp., *Amphipoea* spp., *Amphipyra* spp., *Amyeloides* spp., *Anacamptodes* spp., *Anagrapha* spp., *Anarsia* spp., *Anatrychytis* spp., *Anavitrinella* spp., *Ancylicis* spp., *Andropolia* spp., *Anhimella* spp., *Antheraea* spp., *Antherigona* spp., *Antherigona soccata*, *Anthonomus* ssp., *Anthonomus grandis*, *Anticarsia* spp., *Anticarsia gemmatalis*, *Aonidiella* spp., *Apamea* spp., *Aphania* spp., *Aphelia* spp., *Aphididae*, *Aphis* spp., *Apotomis* spp., *Aproaerema* spp., *Archippus* spp., *Archips* spp., *Acromyrmex*, *Arctia* spp., *Argas* spp., *Argolamprotes* spp., *Argyresthia* spp., *Argyrogramma* spp., *Argyroplote* spp., *Argyrotaenia* spp., *Arotrophora* spp., *Ascotis* spp., *Aspidiotus* spp., *Aspilapteryx* spp., *Asthenopterycha* spp., *Aterpia* spp., *Athetis* spp., *Atomaria* spp., *Atomaria linearis*, *Atta* spp., *Atypha* spp., *Autographa* spp., *Axyليا* spp., *Bactra* spp., *Barbara* spp., *Batrachedra* spp., *Battaristis* spp., *Bembecia* spp., *Bemisia* spp., *Bemisia tabaci*, *Bibio* spp., *Bibio hortulanis*, *Bisignia* spp., *Blastethia* spp., *Blatta* spp., *Blatella* spp., *Blepharosis* spp., *Bleptina* spp., *Boarmia* spp., *Bombyx* spp., *Bomolocha* spp., *Boophilus* spp., *Brachmia* spp., *Bradina* spp., *Brevipalpus* spp., *Brithys* spp., *Bryobia* spp., *Bryobia praetiosa*, *Bryotropha* spp., *Bupalus* spp., *Busseola* spp., *Busseola fusca*, *Cabera* spp., *Cacoecimorpha* spp., *Cadra* spp., *Cadra cautella*, *Caenurgina* spp., *Calipitimerus* spp., *Callierges* spp., *Callophora* spp., *Callophora erythrocephala*, *Calophasia* spp., *Caloptilia* spp., *Calybites* spp., *Capnoptycha* spp., *Capua* spp., *Caradrina* spp., *Caripeta* spp., *Carmenta* spp., *Carposina* spp., *Carposina nipponensis*, *Catantacta* spp., *Catelaphris* spp., *Catoptria* spp., *Caulostolma* spp., *Celaena* spp., *Celypha* spp., *Cenopis* spp., *Cephus* spp., *Ceramica* spp., *Cerapteryx* spp., *Ceratitidis* spp., *Ceratophyllus* spp., *Ceroplaster* spp., *Chaetocnema* spp., *Chaetocnema tibialis*, *Chamaesphacia* spp., *Charanvca* spp., *Cheimophila* spp., *Chersotis* spp., *Chiasmia* spp., *Chilo* spp., *Chionodes* spp., *Chorioptes* spp., *Choristoneura* spp., *Chrysaspidia* spp., *Chrysodeixis* spp., *Chrysomya* spp., *Chrysomphalus* spp., *Chrysomphalus dictyospermi*, *Chrysomphalus aonidium*, *Chrysoteuchia* spp., *Cilix* spp., *Cimex* spp., *Clysia* spp., *Clysia ambiguella*, *Clepsis* spp., *Cnaemidophorus* spp., *Cnaphalocrocis* spp., *Cnephasia* spp., *Coccus* spp., *Coccus hesperidum*, *Cochylis* spp., *Coleophora* spp., *Colotois* spp., *Commophila* spp., *Conistra* spp., *Conopomorpha* spp., *Corcyr* spp., *Cornutiplusia* spp., *Cosmia* spp., *Cosmopolites* spp., *Cosmopterix* spp., *Cossus* spp., *Costaenonvexa* spp., *Crambus* spp., *Cretonotos* spp., *Crocidolomia* spp., *Crocidolomia binotalis*, *Croesia* spp., *Crymodes* spp., *Cryptaspa* spp., *Cryptoblabes* spp., *Cryptocala* spp., *Cryptophlebia* spp., *Cryptophlebia leucotreta*, *Cryptoptila* spp., *Ctenopseustis* spp., *Cucullia* spp., *Curculio* spp., *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Cydia* spp., *Cydia pomonella*, *Cymbalophora* spp., *Dactylethra* spp., *Dacus* spp., *Dadica* spp., *Damalinea* spp., *Dasychira* spp., *Decadarchis* spp., *Decodes* spp., *Deilephila* spp., *Deltodes* spp., *Dendrolimus* spp., *Depressaria* spp., *Dermestes* spp., *Dermanyssus* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Diabrotica* spp., *Diachrysia* spp., *Diaphania* spp., *Diarsia* spp., *Diasemia* spp., *Diatraea* spp., *Diceratura* spp., *Dichomeris* spp., *Dichrocrocis* spp., *Dichrorampha* spp., *Dicycla* spp., *Dioryctria* spp., *Diparopsis* spp., *Diparopsis castanea*, *Dipleurina* spp., *Diprion* spp., *Diprionidae*, *Discestra* spp., *Distantiella* spp., *Distantiella theobroma*, *Ditula* spp., *Diurnea* spp., *Doratomyx* spp., *Drepana* spp., *Drosophila* spp., *Drosophila melanogaster*, *Dysauxes* spp., *Dysdercus* spp., *Dysstroma* spp., *Eana* spp., *Earias* spp., *Ecclitica* spp., *Ecdytolopha* spp., *Ecpyrrhorhoe* spp., *Ectomyeloides* spp., *Eetropis* spp., *Egira* spp., *Elasmopalpus* spp., *Emmelia* spp., *Empoasca* spp., *Empyreuma* spp., *Enargia* spp., *Enarmonia* spp., *Endopiza* spp., *Endothenia* spp., *Endotracha* spp., *Eoreuma* spp., *Eotetranychus* spp., *Eotetranychus carpinii*, *Epagoge* spp., *Epelis* spp., *Ephestia* spp., *Ephestiodes* spp., *Epiblema* spp., *Epiehoristodes* spp., *Epinotia* spp., *Epiphyas* spp., *Epiplema* spp., *Epipsestis* spp., *Epirrhoe* spp., *Episimus* spp., *Epitymbia* spp., *Epllachna* spp., *Erannis* spp., *Erastria* spp., *Eremnus* spp., *Ereunetis* spp., *Eriophyes* spp., *Eriosoma* spp., *Eriosoma lanigerum*, *Erythroneura* spp., *Estigmene* spp., *Ethmia* spp., *Etiella* spp., *Euagrotis* spp., *Eucoasma* spp., *Euehlaena* spp., *Euelidia* spp., *Eueosma* spp., *Euchistus* spp., *Eucosmomorpha* spp., *Eudonia* spp., *Eufidonia* spp., *Euhyponomeutoides* spp., *Eulepilotodes* spp., *Eulia* spp., *Eulithis* spp., *Eupithecia* spp., *Euplexia* spp., *Eupoecilia* spp., *Eupoecilia ambiguella*, *Euprocitis* spp., *Eupsilia* spp., *Eurhodope* spp., *Eurois* spp., *Eurygaster* spp., *Eurythmia* spp., *Eustrotia* spp., *Euxoa* spp., *Euzophera* spp., *Evergestis* spp., *Evippe* spp., *Exartema* spp., *Fannia* spp., *Faronta* spp., *Feltia* spp., *Filatima* spp., *Fishia* spp., *Frankliniella* spp., *Fumibotys* spp., *Gaesa* spp., *Gasgardia* spp., *Gastrophilus*

spp., *Gelechia* spp., *Gilpinia* spp., *Gilpinia polytoma*, *Glossina* spp., *Glyphipterix* spp., *Glyphodes* spp., *Gnori-
 moschemini* spp., *Gonodonta* spp., *Gortyna* spp., *Gracillaria* spp., *Graphania* spp., *Grapholita* spp., *Grapholitha*
 spp., *Gravitarinata* spp., *Gretchena* spp., *Griselda* spp., *Gryllotalpa* spp., *Gynaephora* spp., *Gypsonoma* spp.,
 5 *Hada* spp., *Haematopinus* spp., *Halisidota* spp., *Harpipteryx* spp., *Harrisina* spp., *Hedya* spp., *Helicoverpa* spp.,
Heliophobus spp., *Heliothis* spp., *Hellula* spp., *Helotropia* spp., *Hemaris* spp., *Hercinothrips* spp., *Herculia* spp.,
Hermonassa spp., *Heterogenea* spp., *Holomelina* spp., *Homadaula* spp., *Homoeosoma* spp., *Homoglaea* spp., *Ho-
 mohadena* spp., *Homona* spp., *Homonopsis* spp., *Hoplocampa* spp., *Hoplodrina* spp., *Hoshinoa* spp., *Hyalomma*
 spp., *Hydraecia* spp., *Hydriomena* spp., *Hyles* spp., *Hyloicus* spp., *Hypagyrtis* spp., *Hypatima* spp., *Hyphan-
 tria* spp., *Hyphantria cunea*, *Hypocala* spp., *Hypocoena* spp., *Hypodema* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypsipyla* spp.,
 10 *Hyssia* spp., *Hysterosia* spp., *Idaea* spp., *Idia* spp., *Ipimorpha* spp., *Isia* spp., *Isochorista* spp., *Isophrictis* spp.,
Isopolia spp., *Isotrias* spp., *Ixodes* spp., *Itame* spp., *Jodia* spp., *Jodis* spp., *Kawabea* spp., *Keiferia* spp., *Keife-
 ria lycopersicella*, *Labdia* spp., *Lacinipolia* spp., *Lambdina* spp., *Lamprothripa* spp., *Laodelphax* spp., *Lasius*
 spp., *Laspeyresia* spp., *Leptinotarsa* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Leptocorisa* spp., *Leptostales* spp., *Leca-
 nium* spp., *Lecanium comi*, *Lepidosaphes* spp., *Lepisma* spp., *Lepisma saccharina*, *Lesmone* spp., *Leucania* spp.,
 15 *Leucinodes* spp., *Leucophaea* spp., *Leucophaea maderae*, *Leucoptera* spp., *Leucoptera scitella*, *Linognathus* spp.,
Liposcelis spp., *Lissorhoptrus* spp., *Lithacodia* spp., *Lithocolletis* spp., *Lithomoia* spp., *Lithophane* spp., *Lixo-
 dessa* spp., *Lobesia* spp., *Lobesia botrana*, *Lobophora* spp., *Locusta* spp., *Lomanaltes* spp., *Lomographa* spp.,
Loxagrotis spp., *Loxostege* spp., *Lucilia* spp., *Lymantria* spp., *Lymnaecia* spp., *Lyonetia* spp., *Lyriomyza* spp.,
Macdonnoughia spp., *Macrauzata* spp., *Macronoctua* spp., *Macrosiphus* spp., *Malacosoma* spp., *Maliarpha* spp.,
 20 *Mamestra* spp., *Mamestra brassicae*, *Manduca* spp., *Manduca sexta*, *Marasmia* spp., *Margaritia* spp., *Matritia* spp.,
Matsumuraeses spp., *Melanagromyza* spp., *Melipotēs* spp., *Melissopus* spp., *Melittia* spp., *Melolontha*
 spp., *Meristis* spp., *Meritastis* spp., *Merophyas* spp., *Mesapamea* spp., *Mesogona* spp., *Mesoleuca* spp., *Metanema*
 spp., *Metendothenia* spp., *Metzneria* spp., *Micardia* spp., *Microcorses* spp., *Microleon* spp., *Mnesictena* spp., *Mo-
 cis* spp., *Monima* spp., *Monochroa* spp., *Monomorium* spp., *Monomorium pharaonis*, *Monopsis* spp., *Morrisonia*
 spp., *Musca* spp., *Mutuuraia* spp., *Myeloides* spp., *Mythimna* spp., *Myzus* spp., *Naranga* spp., *Nedra* spp., *Nemapo-
 gon* spp., *Neodiprion* spp., *Neosphaleroptera* spp., *Nephelodes* spp., *Nephotettix* spp., *Nezara* spp., *Nilaparvata*
 spp., *Niphonympha* spp., *Nippoptilia* spp., *Noctua* spp., *Nola* spp., *Notocelia* spp., *Notodonta* spp., *Nudaurelia*
 spp., *Ochropleura* spp., *Ocnerostoma* spp., *Oestrus* spp., *Olethreutes* spp., *Oligia* spp., *Olindia* spp., *Olygonychus*
 spp., *Olygonychus gallinae*, *Oncocnemis* spp., *Operophtera* spp., *Ophisma* spp., *Opogona* spp., *Oraesia* spp., *Or-
 niodoros* spp., *Orgyia* spp., *Oria* spp., *Orseolia* spp., *Orthodes* spp., *Orthogonia* spp., *Orthosia* spp., *Oryzaephilus*
 spp., *Oscinella* spp., *Oscinella frit*, *Osminia* spp., *Ostrinia* spp., *Ostrinia nubilalis*, *Otiorrhynchus* spp., *Ourapteryx*
 spp., *Pachetra* spp., *Pachysphinx* spp., *Pagyda* spp., *Paleacrita* spp., *Paliga* spp., *Palthis* spp., *Pammene* spp., *Pan-
 demis* spp., *Panemeria* spp., *Panolis* spp., *Panolis flammea*, *Panonychus* spp., *Parargyresthia* spp., *Paradiarsia*
 spp., *Paralobesia* spp., *Paranthrene* spp., *Parapandemis* spp., *Parapediasia* spp., *Parastichtis* spp., *Parasyndemis*
 spp., *Paratoria* spp., *Pareromeme* spp., *Pectinophora* spp., *Pectinophora gossypiella*, *Pediculus* spp., *Pegomyia*
 spp., *Pegomyia hyoscyami*, *Pelochrista* spp., *Pennisetia* spp., *Penstemonia* spp., *Pemphigus* spp., *Peribatodes* spp.,
 35 *Peridroma* spp., *Perileucoptera* spp., *Periplaneta* spp., *Perizoma* spp., *Petrova* spp., *Pexicopia* spp., *Phalonia* spp.,
Phalonia spp., *Phaneta* spp., *Phlyctaenia* spp., *Phlyctinus* spp., *Phorbia* spp., *Phragmatobia* spp., *Phricanthes*
 spp., *Phthorimaea* spp., *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis* spp., *Phyllocoptruta* spp., *Phyllocoptruta olei-
 vora*, *Phyllonorycter* spp., *Phyllophila* spp., *Phylloxera* spp., *Pieris* spp., *Pieris rapae*, *Piesma* spp., *Planococus*
 spp., *Planotortrix* spp., *Platyedra* spp., *Platynota* spp., *Platyptilia* spp., *Platysenta* spp., *Plodia* spp., *Plusia* spp.,
Plutella spp., *Plutella xylostella*, *Podosesia* spp., *Polia* spp., *Popillia* spp., *Polymixis* spp., *Polyphagotarsonemus*
 spp., *Polyphagotarsonemus latus*, *Prays* spp., *Prionoxystus* spp., *Probole* spp., *Proceras* spp., *Prochoerodes* spp.,
Proeulia spp., *Proschistis* spp., *Proselena* spp., *Proserpinus* spp., *Protagrotis* spp., *Proteoteras* spp., *Protobathra*
 spp., *Protoschinia* spp., *Pselnophorus* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudanthonomus* spp., *Pseudaternelia* spp., *Pseu-
 daulacaspis* spp., *Pseudexentera* spp., *Pseudococcus* spp., *Pseudohermenias* spp., *Pseudoplusia* spp., *Psoroptes*
 spp., *Psylla* spp., *Psylliodes* spp., *Pterophorus* spp., *Ptycholoma* spp., *Pulvinaria* spp., *Pulvinaria aethiopia*, *Py-
 ralis* spp., *Pyrausta* spp., *Pyrgotis* spp., *Pyrreferra* spp., *Pyrretharctia* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Rancora* spp.,
 50 *Raphia* spp., *Reticulitermes* spp., *Retinia* spp., *Rhagoletis* spp., *Rhagoletis pomonella*, *Rhipicephalus* spp., *Rhizo-
 glyphus* spp., *Rhizopertha* spp., *Rhodnius* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Rhopobota* spp., *Rhyacia* spp., *Rhyacionia*
 spp., *Rhynchopacha* spp., *Rhyzosthenes* spp., *Rivula* spp., *Rondotia* spp., *Rusidrina* spp., *Rynchaglaea* spp., *Sabu-
 lodes* spp., *Sahlbergella* spp., *Sahlbergella singularis*, *Saissetia* spp., *Samia* spp., *Sannina* spp., *Sanninoidea* spp.,
Saphoideus spp., *Sarcoptes* spp., *Sathrobrotia* spp., *Scarabeidae*, *Sceliodes* spp., *Schinia* spp., *Schistocerca* spp.,
Schizaphis spp., *Schizura* spp., *Schreckensteinia* spp., *Sciara* spp., *Scirpophaga* spp., *Scirthrips auranti*, *Scoparia*
 spp., *Scopula* spp., *Scotia* spp., *Scotinophara* spp., *Scotogramma* spp., *Scrobipalpa* spp., *Scrobipalopsis* spp.,
 55 *Semiothisa* spp., *Sereda* spp., *Sesamia* spp., *Sesia* spp., *Sicya* spp., *Sideridis* spp., *Simyra* spp., *Sineugraphe* spp.,
Sitochroa spp., *Sitobion* spp., *Sitophilus* spp., *Sitotroga* spp., *Solenopsis* spp., *Smerinthus* spp., *Sophronia* spp.,
Spaelotis spp., *Spargaloma* spp., *Sparganothis* spp., *Spatalistis* spp., *Sperchia* spp., *Sphacia* spp., *Sphinx* spp.,
Spilonota spp., *Spodoptera* spp., *Spodoptera littoralis*, *Stagmatophora* spp., *Staphylinochrous* spp., *Stathmopoda*
 spp., *Stenodes* spp., *Sterra* spp., *Stomoxys* spp., *Strophedra* spp., *Sunira* spp., *Sutyna* spp., *Swammerdamia* spp.,
 60 *Syllomatia* spp., *Sympistis* spp., *Synanthedon* spp., *Synaxis* spp., *Syncopacma* spp., *Syndemis* spp., *Syngrapha*
 spp., *Synthomeida* spp., *Tabanus* spp., *Taeniarchis* spp., *Taeniothrips* spp., *Tannia* spp., *Tarsonemus* spp., *Tegu-
 lifera* spp., *Tehama* spp., *Teleiodes* spp., *Telorta* spp., *Tenebrio* spp., *Tephрина* spp., *Teratoglaea* spp., *Terricula*
 spp., *Tethea* spp., *Tetranychus* spp., *Thalophila* spp., *Thaumetopoea* spp., *Thiodia* spp., *Thrips* spp., *Thrips pal-
 mi*, *Thrips tabaci*, *Thyridopteryx* spp., *Thyris* spp., *Tineola* spp., *Tipula* spp., *Tortricidia* spp., *Tortrix* spp., *Trachea*
 spp., *Trialeurodes* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Triatoma* spp., *Triaxomera* spp., *Tribolium* spp., *Tricodectes*
 spp., *Trichoplusia* spp., *Trichoptilus* spp., *Trioza* spp., *Trioza erytraea*, *Triphaenia* spp., *Triphosa*
 spp., *Trogoderma* spp., *Tyria* spp., *Udea* spp., *Unaspis* spp., *Unaspis citri*, *Utetheisa* spp., *Valeriodes* spp., *Vespa*

ES 2 307 042 T3

spp., *Vespa mima* spp., *Vitacea* spp., *Vitula* spp., *Witlesia* spp., *Xanthia* spp., *Xanthorhoe* spp., *Xanthotype* spp., *Xenomicta* spp., *Xenopsylla* spp., *Xenopsylla cheopsis*, *Xestia* spp., *Xylena* spp., *Xylomyges* spp., *Xyrosaris* spp., *Yponomeuta* spp., *Ypsolopha* spp., *Zale* spp., *Zanctognathus* spp., *Zeiraphera* spp., *Zenodoxus* spp., *Zeuzera* spp., *Zygaena* spp.

5

También es posible controlar las plagas de la clase Nematodo utilizando los compuestos según la invención. Dichas plagas incluyen, por ejemplo, nematodo de la raíz, nematodos que forman el arroz y también anguilulas del tallo; especialmente de *Heterodera* spp., por ejemplo, *Heterodera schachtii*, *Heterodera avenae* y *Heterodera trifolii*; *Globodera* spp., por ejemplo, *Globodera rostochiensis*; *Meloidogyne* spp., por ejemplo, *Meloidogyne incognita* y *Meloidogyne* 10 *lavanica*; *Radopholus* spp., por ejemplo, *Radopholus similis*; *Pratylenchus*, por ejemplo, *Pratylenchus neglectans* y *Pratylenchus penetrans*; *Tylenchulus*, por ejemplo, *Tylenchulus semipenetrans*; *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* y *Anguina*; especialmente *Meloidogyne*, por ejemplo *Meloidogyne Incognita*, y *Heterodera*, por ejemplo *Heterodera glycinas*.

15

Una realización especialmente preferida de la presente invención es la utilización de los compuestos de fórmula (I) según la invención para la protección de plantas contra las plagas de alimentación parásita.

20

La acción de los compuestos según la invención y las composiciones que los comprende contra las plagas de animales pueden ampliarse y adaptarse significativamente a las circunstancias dadas por la adición de otros insecticidas, acaricidas o nematocidas. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, representativos de las siguientes clases de ingredientes activos: compuestos organofosforosos, nitrofenoles y derivados, formamidas, ureas, carbamatos, piretroides, hidrocarburos clorinados, neonicotinoides y preparaciones de *Bacillus thuringiensis*.

25

Ejemplos de agentes de mezclado especialmente adecuados incluyen: azametifos; clorfenvinfos; cipermetrin, cipermetrin high-cis; ciromacina; diafentiuron; diacinnon; diclorvos; dicrotofos; diciclanil; fenoxicarb; fluazuron; turatio- 25 carb; isazofos; Iodfenfos; kinoprene; lufenuron; metacrifos; metidation; monocrotofos; fosfamidon; profenofos; diotlenolan; un compuesto obtenible a partir de la cepa GC91 de *Bacillus thuringiensis* o a partir de la cepa NCTC11821; pimetrocine; bromopropilato; metopreno; disulfoton; quinalfos; taufluvalinato; tiociclam; tiometon; aldicarb; azin- 30 fos-metil; benfuracarb; bifentrin; buprofecin; carbofuran; dibutilaminotio; cartap; clorfluazuron; clorpiritos; cillutrin; lambda-cihalotrin; alfa-cipermetrin; zeta-cipermetrin; deltametrin; diflubenzuron; endosulfan; etiofencarb; fenitrotion; fenobucarb; tenvalerate; formotion; metiocarb; heptenofos; imidacloprid; tiametoxam; clotianidina; isoprocarb; me- 35 tamidofos; metomil; mevinfos; paration; paration-metil; fosalona; pirimicarb; propoxur; teflubenzuron; terbufos; tria- zamate; fenobucarb; tebufenozida; fipronil; beta-ciflutrin; silafluofen; fenpiroximato; piridaben; fenazaquin; piripro- xifen; pirimidifen; nitenpiram; acetamiprid; abamectin; emamectin; emamectin-benzoato; spinosad; un extracto de 40 planta que es activo contra los insectos; una preparación que comprende nematodos y es activa contra insectos; una preparación obtenible a partir de *Bacillus subtilis*; una preparación que comprende hongos y es activa contra insectos; una preparación que comprende virus y es activa contra insectos; clorfenapir; acefato; acrinatrin; alanicarb; alfametrin; amitraz; AZ 60541; azinfos A; azinfos M; azociclotin; bendiocarb; bensultap; beta-ciflutrin; BPMC; brofenprox; bro- 45 mofos A; bufencarb; butocarboxin; butilpiridaben; cadusafos; carbaril; carbofenotion; cloetocarb; cloretoxifos; clor- mefos; cis-resmetrin; clocitrin; clofentezina; cianofos; cicloprotrin; cihexatin; demeton M; demeton S; demeton-S- metil; diclofention; diclifos; dietion; dimetoato; dimetilvinfos; dioxation; edifenfos; esfenvalerato; etion; etofenprox; 50 etoprofos; etrimfos; fenamifos; óxido fenbutatin; fenotiocarb; fenpropatrin; fenpirad; fention; fluazinam; flucicloxu- ron; flucitrinato; flufenoxuron; flufenprox; fonofos; fostiazato; fubfenprox; HCH; hexaflumuron; hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isoxation; ivermectin; malation; mecarbam; mesulfenfos; metaldehído; metolcarb; milbemecti- 45 na; moxidectina; naled; NC 184; ometoato; oxamil; oxidemeton M; oxideprofos; permetrin; fentoato; forato; fosmet; foxim; pirimifos M; pirimifos E; promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclorfos; piradafention; piresmetrin; piretrum; tebufenozida; salition; sebufos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirad; tebupirimfos; teflutrin; temefos; terbam; tetraclorvinfos; tiacloprid; tiafenox; tiodicarb; tiofanox; tionazin; thuringiensin; tralomethrin; triarthene; triazofos; 50 triazuron; triclorfon; triflumuron; trimetacarb; vamidotion; xililcarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062 - indo- xacarbo; metoxifenocida; bifenazato; XMC (3,5-xilil metilcarbamato); o el hongo patógeno *Metarhizium anisopliae*.

55

Los compuestos de la siguiente invención pueden utilizarse para el control, es decir, para inhibir o destruir, las plagas del tipo mencionado que se dan en plantas, especialmente en plantas útiles y decorativas en agricultura, en horticultura y en silvicultura, o en partes de dichas plantas, tales como los frutos, las flores, hojas, tallos, tubérculos o ramas, mientras en algunos casos las partes de la planta que crecen más tarde están todavía protegidas contra estas plagas.

60

Los cultivos objetivo incluyen especialmente cereales, tales como trigo, cebada, centeno, avena, arroz, maíz y sor- go; remolacha, tal como el azúcar de remolacha y remolacha forrajera; fruta, por ejemplo, fruta de pepita, fruto de hueso y fruto de bayas, tales como manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, guindas y bayas, por ejemplo 65 fresas, frambuesas y zarzamora; plantas leguminosas, tales como judías verdes, lentejas, guisantes y semillas de soja; plantas aceiteras, tales como colza, mostaza, adormidera, olivos, girasol, coco, aceite de ricino, cacao y cacahuete; cucurbitácea, tal como calabazas, pepinos y melones; plantas fibrosas, tales como algodón, lino, cáñamo y yute; frutos cítricos, tales como naranjas, limones, pomelo y mandarinas; hortalizas, tales como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas y pimiento; lauráceas, tales como aguacate, canela y alcanfor; y tabaco, nueces, café, berenjenas, caña de azúcar, té, pimienta, cepas, lúpulo, bananas, plantas de caucho natural y de decora- ción.

Otras áreas de utilización de los compuestos según la invención son la protección de mercancías almacenadas y receptáculos de almacenaje y la protección de materia prima y también en el sector de la higiene, especialmente la protección de animales domésticos y ganado de carne contra plagas del tipo mencionado, más especialmente la protección de animales domésticos, especialmente perros y gatos, de infestación por pulgas, garrapatas y nematodos.

Por lo tanto, la invención se refiere también a composiciones pesticidas, tales como concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, directamente en aerosol o soluciones diluibles, pastas fáciles de untar, emulsiones diluidas, polvos en estado humectante, polvos solubles, polvos dispersables, polvo, gránulos y encapsulaciones de sustancias poliméricas, que comprenden por lo menos uno de los compuestos según la invención, escogiéndose la formulación de acuerdo con los objetivos perseguidos y las circunstancias que prevalezcan.

El ingrediente activo se utiliza en aquellas composiciones en forma pura, un ingrediente activo sólido, por ejemplo, en un tamaño de partícula específico o preferiblemente junto con por lo menos uno de los adyuvantes habituales en la tecnología de formulaciones, tales como cargas, por ejemplo, disolventes o portadores sólidos, o compuestos tensioactivos. En el área de control parasitario en humanos, animales domésticos, carne de ganado y macotas será evidente que sólo pueden utilizarse aditivos fisiológicamente tolerables.

Los disolventes son, por ejemplo: hidrocarburos aromáticos no hidrogenados o parcialmente hidrogenados, preferiblemente fracciones de C₈ a C₁₂ de alquil bencenos, tales como mezclas de xileno, naftalenos alquilados o tetrahidronaftalenos, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, tales como parafinas o ciclohexano, alcoholes, tales como etanol, propanol o butanol, glicoles y éteres y ésteres de los mismos, tal como propilenglicol, dipropilenglicol éter, etilenglicol o etilenglicol monometil o -etil éter, cetonas, tales como ciclohexanona, alcohol isoforona o diacetona, disolventes fuertemente polares, tales como N-metilpirrolid-2-ona, dimetil sulfóxido o N,N-dimetilformamida, agua, aceites de plantas no epoxidizadas o epoxidizadas, tales como colza no epoxidizado o epoxidizado, aceite de ricino, coco o soja y aceites de silicona.

Los portadores sólidos utilizados, por ejemplo, para polvos y polvos dispersables son como regla general polvos de roca natural, tal como calcita, talco, caolín, montmorillonita o attapulguita. También pueden añadirse ácidos silíceos altamente dispersos o polímeros absorbentes altamente dispersos para mejorar las propiedades físicas. Los portadores de gránulo adsorbentes granulosos son de tipo poroso, tales como piedra pómez, ladrillo contuso, sepiolita o bentonita, y los materiales portadores no sorbentes son la calcita o la arena. Pueden también utilizarse un gran número de materiales granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, en particular dolomita o residuos de plantas trituradas.

Los compuestos tensioactivos, en función de la naturaleza del compuesto activo a formular, son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos o mezclas de tensioactivos con propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes buenas. Los tensioactivos que se listan a continuación se deben considerar sólo a título de ejemplo; muchos otros tensioactivos que son habituales en la tecnología de formulaciones y adecuados de acuerdo con la invención se han descrito en la literatura relevante.

En particular, los tensioactivos no iónicos son derivados del poliglicol éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, de alquilfenoles y ácidos grasos saturados o insaturados, que pueden contener de 3 a 30 grupos glicol éter y de 8 a 20 átomos de carbono en el radical de hidrocarburo (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo de los alquilfenoles. Otras sustancias que son también adecuadas incluyen aductos de óxido de polietileno solubles en agua, que contienen de 20 a 250 grupos etilenglicol éter y de 10 a 100 grupos propilenglicol éter, en propilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol y alquilpolipropilenglicol que tienen de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquímica. Los compuestos mencionados generalmente contienen de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Los ejemplos son nonilfenol-polietoxietanoles, poliglicol éteres de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno-polietileno, tributilfenoxipoli-etoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Otras sustancias son ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, tal como polioxietileno sorbitán trioleato.

En particular, los tensioactivos catiónicos son sales de amonio cuaternario que contienen como sustituyentes por lo menos un radical alquilo que tiene de 8 a 22 átomos de C y, como sustituyentes adicionales, alquilo halogenado o no halogenado inferior, bencilo o radicales hidroxialquilo inferior. Preferiblemente, las sales están en forma de haluros, metil-sulfatos o etil-sulfatos. Son ejemplos el cloruro de estearil-trimetil-amonio y el bromuro de bencil-di-(2-cloroetil)-etil-amonio.

Los tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son el metal alcalino, metal de tierras alcalinas y sales de amonio sustituidas o no sustituidas de ácidos grasos de cadena larga (C₁₀-C₂₂), tales como sales de sodio o potasio del ácido oleico o esteárico, o mezclas de ácidos grasos que se encuentran de forma natural, que pueden obtenerse, por ejemplo, a partir del aceite de coco o tall-oil; y además también las sales de metiltaurina de ácidos grasos. Sin embargo, se utilizan con más frecuencia los tensioactivos sintéticos, en particular los sulfonatos grasos, los sulfatos grasos, derivados bencimidazol sulfonados o alquil aril sulfonatos. Los sulfonatos y sulfatos grasos están como regla en forma de un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sales de amonio sustituidas o no sustituidas y en general tienen un radical alquilo de 8 a 22 átomos de C, incluyendo también el alquilo la mitad alquilo de radicales acilo; son ejemplos la sal de sodio o calcio del ácido lignosulfónico, del éster del ácido dodecilsulfúrico o de una mezcla de un sulfato de alcohol graso preparado a partir de ácidos grasos que se encuentran de forma natural. Estos también incluyen las sales de ésteres del ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos de óxido de etileno-alcohol graso. Preferiblemente, los

ES 2 307 042 T3

derivados de bencimidazol sulfonado contienen 2 grupos de ácido sulfónico y un radical de ácido graso que tiene aproximadamente de 8 a 22 átomos de C. Por ejemplo, los alquilarilsulfonatos son sales de trietanolamina, sodio o calcio del ácido dodecilsulfónico, del ácido dibutilnaftaleno sulfónico o de un producto de condensación de formaldehído-ácido naftaleno sulfónico. También pueden además utilizarse los fosfatos correspondientes, tales como las sales del éster del ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol-(4-14)-óxido de etileno o fosfolípidos.

Las composiciones como regla comprenden 0,1 a 99%, en particular de 0,1 a 95%, de un compuesto activo y de 1 a 99,9%, en particular de 5 a 99,9%, de - por lo menos - un auxiliar sólido o líquido, siendo posible como regla de 0 a 25%, en particular de 0,1 a 20%, de la composición que sea tensioactiva (% es en cada caso en tanto por ciento en peso). Aunque son más preferidas como bienes comerciales las composiciones concentradas, el usuario final como regla utiliza composiciones diluidas que comprenden concentraciones considerablemente inferiores de componente activo. Las composiciones preferidas comprenden, en particular, lo que sigue (% = por ciento en peso):

15 *Concentrados emulsionables*

Ingrediente activo: 1 a 90%, preferiblemente de 5 a 20%

20 Tensioactivo: 1 a 30%, preferiblemente de 10 a 20%

Disolvente: equilibrio

25 *Polvo*

Ingrediente activo: 0,1 a 10%, preferiblemente 0,1 a 1%

Portador sólido: 99,9 a 90%, preferiblemente 99,9 a 99%

30 *Concentrados en Suspensión*

Ingrediente activo: 5 a 75%, preferiblemente 10 a 50%

35 Tensioactivo: 1 a 40%, preferiblemente 2 a 30%

Agua: equilibrio

40 *Polvo humectante*

Ingrediente activo: 0,5 a 90%, preferiblemente 1 a 80%

45 Tensioactivo: 0,5 a 20%, preferiblemente 1 a 15%

Portador sólido: equilibrio

50 *Gránulos*

Ingrediente activo: 0,5 a 30%, preferiblemente 3 a 15%

Portador sólido: 99,5 a 70%, preferiblemente 97 a 85%

55 Las composiciones según la invención pueden también comprender adyuvantes adicionales sólidos o líquidos, tales como estabilizadores, por ejemplo, aceites vegetales o aceites vegetales epoxídicos (por ejemplo, aceite epoxídico de coco, aceite epoxídico de colza o aceite epoxídico de soja), antiespumantes, por ejemplo aceite de silicona, conservantes, reguladores de la viscosidad, aglomerantes y/o agentes de pegajosidad así como fertilizantes u otros ingredientes activos para la obtención de efectos especiales, por ejemplo, acaricidas, bactericidas, fungicidas, nematocidas, moluscicidas o herbicidas selectivos.

60 Los productos de protección de cultivos de acuerdo con la invención se preparan de manera conocida, en ausencia de adyuvantes, por ejemplo por molturación, cribado y/o compresión de un ingrediente activo sólido o mezcla de ingredientes activos, por ejemplo a un determinado tamaño de partícula y en presencia de por lo menos un adyuvante, por ejemplo mediante la mezcla íntimamente y/o molturación del ingrediente activo o mezcla de ingredientes activos con adyuvante(s). La invención se refiere asimismo a aquellos procesos de preparación de las composiciones de acuerdo con la invención y a la utilización de compuestos de fórmula (I) en la preparación de aquellas composiciones.

ES 2 307 042 T3

La invención también se refiere a los procedimientos de aplicación de los productos de protección de cultivos, es decir, a los procedimientos de control de plagas del tipo mencionado como, por ejemplo, pulverización, atomización, espolvoreo, revestimiento, abonamiento, dispersión o colada, que se han seleccionado de acuerdo con los objetivos deseados y las circunstancias predominantes y al uso de las composiciones para el control de plagas del tipo mencionado. Los intervalos típicos de concentración son de 0,1 a 1000 ppm, preferiblemente de 0,1 a 500 ppm, de ingrediente activo. Generalmente, los intervalos de aplicación por hectárea van desde 1 hasta 2000 g de ingrediente activo por hectárea, especialmente desde 10 hasta 1000 g/ha, preferiblemente desde 20 hasta 600 g/ha, más preferiblemente desde 20 hasta 100 g/ha.

Un procedimiento preferido de aplicación en el área de protección del cultivo es la aplicación en el follaje de las plantas (aplicación foliar), siendo la frecuencia y el intervalo de aplicación dependientes del riesgo de infestación por la plaga en cuestión. Sin embargo, el ingrediente activo también puede penetrar las plantas a través de las raíces (acción sistémica) cuando el locus de las plantas se impregna con una formulación líquida o cuando el ingrediente activo se incorpora en forma sólida dentro del locus de las plantas, por ejemplo, en el suelo, por ejemplo, en forma granular (aplicación en la tierra). En el caso de cultivos de arroz con cáscara, dichos gránulos pueden aplicarse en cantidades dosificadas en la zona de arroz inundada.

Los productos de protección de cultivo según la invención también son adecuados para la protección de material de propagación de las plantas, por ejemplo, semillas de plantas, como frutas, tubérculos o granos, o barreras vivas, contra plagas de animales. El material de propagación puede tratarse con la composición antes de plantarse: semillas, por ejemplo, pueden adobarse antes de sembrarse. Los ingredientes activos según la invención también pueden aplicarse a los granos (revestimiento), ya bien sea por impregnación de semillas en una formulación líquida o mediante su revestimiento con una formulación sólida. La composición también puede aplicarse en la zona de plantación cuando el material de propagación está siendo plantado, por ejemplo, en el surco de siembra durante la siembra. La invención también se refiere a dichos procedimientos de tratamiento del material de propagación de la planta y al material de propagación de la planta así tratado.

Ejemplos de preparación

Debido al hecho que en la mayoría de casos los compuestos están presentes en forma de mezcla de derivados de avermectina B1a y B1b, la caracterización por datos físicos de costumbre tales como el punto de fusión o el índice de refracción tienen poco sentido. Por esta razón, los compuestos se caracterizan por los tiempos de retención que se determinan en un análisis por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). En la invención, el término B1a se refiere al componente principal en el cual R1 es sec-butilo, con un contenido generalmente de más del 80%. B1b significa el componente menor secundario en el cual R1 es isopropilo. Los compuestos donde se dan dos tiempos de retención tanto para el derivado B1a como para el derivado B1b son mezclas de diastereómeros que pueden separarse cromatográficamente. En el caso de compuestos en los que sólo se da un tiempo de retención en la columna B1a o sólo en la columna B1b, el componente puro B1a o B1b, respectivamente, puede obtenerse durante el desarrollo. Las estructuras correctas de los componentes B1a y B1b se indican por espectrometría de masas. El procedimiento que sigue se utiliza para análisis HPLC:

Condiciones de gradiente HPLC

Disolvente A:	0,01 % de ác.trifluoroacético en H ₂ O		
Disolvente B:	0,01 % de ác.trifluoroacético en CH ₃ CN -		
Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Caudal [µl/min]
0	80	20	500
0,1	50	50	500
10	5	95	500
15	0	100	500
17	0	100	500
17,1	80	20	500
22	80	20	500
Tipo de columna	YMC-Pack ODS-AQ		
Longitud de Columna	125 mm		
Diámetro inter. de columna:	2 mm		
Temperatura	40°C		

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

ES 2 307 042 T3

Ejemplo P.1

4'-(S)-O-[(Metilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

5 Etapa A

Se añade 4-dimetilaminopiridina (5,2 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (11,4 g) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 monosacárido (18 g) en diclorometano (210 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en hielo y agua (350 ml). La extracción con diclorometano viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectrometría de masas y RMN.

15

Etapa B

Se añade una solución de ácido metanosulfónico (1,0 ml) en metanol (2,5 ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(S)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 monosacárido (13,6 g) en metanol (145 ml) enfriada en un baño de hielo y agua. La mezcla se agita durante 3 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en hidrógeno carbonato de sodio saturado (200 ml). La extracción con acetato de etilo viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente mediante destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectrometría de masas y RMN.

25

4'-(S)-O-[(Imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₄₅H₆₂N₂O₁₂, PM: 822 MS: 823 (M+H). 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δH (ppm): 8,23 (s, 1H, imidazol), 7,61 (s, 1H, imidazol), 7,13 (s, 1H, imidazol), 3,42 (s, 3H, OCH₃).

30

Etapa C

Se añade yoduro de metilo (5,4 ml) a una solución de 4'-(S)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 monosacárido (2,9 g) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas después de cuyo tiempo los componentes volátiles se eliminan por destilación bajo presión reducida proporcionando 4'-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido.

35

40 Etapa D

Se añade hidrocloreuro de metilamina (81 mg) y trietilamina (88 μl) a una solución de 4'-(S)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (232 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(metilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

45

4'-(S)-O-[(Metilamino)carbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₃H₆₃NO₁₂, PM: 785,4 LCMS: t_{RT}: 7,15, 808,4 (M+Na); 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δH (ppm): 3,28 (m, 1H, CH-2), 3,44 (s, 3H, OCH₃), 2,84 (d, J = 6 Hz, 3H, NCH₃); B_{1b} C₄₂H₆₁NO₁₂, PM: 771,4 LCMS: t_{RT}: 6,51, 808,4 (M+Na).

50

55 Ejemplo P.2

4'-(S)-O-[(Ciclohexilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

Se añade ciclohexilamina (114 μl) a una solución de 4'-(S)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P1, etapa C, 192 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(ciclohexilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

65

4'-(S)-O-[(Ciclohexilamino)carbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₈H₇₁NO₁₂, PM: 853,5 LCMS: t_{RT}: 9,49, 876,4 (M+Na); B_{1b} C₄₇H₆₉NO₁₂, PM: 771,4 LCMS: t_{RT}: 8,85, 876,4 (M+Na).

ES 2 307 042 T3

Ejemplo P.3

4'-(*S*)-O-[(Bencilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

5 Se añade bencilamina (109 μ l) a una solución de 4'-(*S*)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P1, etapa C, 192 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(bencilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

10 4'-(*S*)-O-[(Bencilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₄₉H₆₇NO₁₂, PM: 861,5 LCMS: t_{RT} : 8,80, 884,5 (M+Na); B_{1b} C₄₈H₆₅NO₁₂, PM: 847,5 LCMS: t_{RT} : 8,16, 870,3 (M+Na).

15

Ejemplo P.4

4'-(*R*)-O-[(Alilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

20

Etapa A

25 Se añade borohidruro de sodio (30 mg) a una solución de 4-oxo-5-O-*terc*-butildimetilsilil avermectina B1 monosacárido (2,0 g) en isopropanol (15 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante 0,5 horas después de cuyo tiempo la mezcla se trata con salmuera (10 ml). La extracción con *terc*-butilmetil éter viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-(*R*)-5-O-*terc*-butildimetilsilil avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

30

Etapa B

35 Se añade 4-dimetilaminopiridina (0,5 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,0 g) a una solución de 4'-(*R*)-5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 monosacárido (1,6 g) en diclorometano (18 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en hielo y agua (100 ml). La extracción con diclorometano viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

40

45 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido: 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δ H (ppm): 8,18 (s, 1H, imidazol), 7,45 (s, 1H, imidazol), 7,08 (s, 1H, imidazol), 3,46 (s, 3H, OCH₃).

50

Etapa C

50 Se añade yoduro de metilo (2,3 ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1 monosacárido (1,41 g) en acetonitrilo (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 24 horas después de cuyo tiempo los componentes volátiles se eliminan por destilación bajo presión reducida proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-(*R*)-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido.

55

Etapa D

60 Se añaden 75 μ l de amina alílica a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-(*R*)-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (192 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-O-(*R*)-[(alilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

65

ES 2 307 042 T3

Etapa E

Se añade piridina (34 μ l) y una solución al 70% HF-piridina (138 μ l) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-(*R*)-[(alilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido (123 mg) en THF (3 ml). La mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se vierte en NaHCO₃ acuoso (50%), se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *al vacío*. La cromatografía flash (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 1/1) proporciona 4'-O-(*R*)-[(alilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-O-(*R*)-[(Alilamino)carbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₅H₆₅NO₁₂, PM: 811,5 LCMS: *t*_{RT}: 7,68, 834,5 (M+Na); B_{1b} C₄₄H₆₃NO₁₂, PM: 797,4 LCMS: *t*_{RT}: 7,20, 820,4 (M+Na).

Ejemplo P.5

4'-(*R*)-O-[(Ciclohexilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

Etapa A

Se añade ciclohexilamina (114 μ l) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-(*R*)-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P4, etapa C, 192 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-O-(*R*)-[(ciclohexilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

Etapa B

Se añade piridina (27 μ l) y una solución de 70% HF-piridina (107 μ l) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-O-(*R*)-[(ciclohexilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido (100 mg) en THF (2,5 ml). La mezcla se agita durante 14 h a temperatura ambiente, se vierte en NaHCO₃ acuoso (50%), se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *al vacío*. La cromatografía de columna flash (gel de sílice, (hexano/acetato de etilo 1/1) proporciona 4'-O-(*R*)-[(ciclohexilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-O-(*R*)-[(Ciclohexilamino)carbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₈H₇₁NO₁₂, MW: 853,5 LCMS: *t*_{RT}: 9,60, 876,5 (M+Na); B_{1b} C₄₇H₆₉NO₁₂, MW: 839,5 LCMS: *t*_{RT}: 9,01, 862,5 (M+Na).

Ejemplo P.6

4'-(*R*)-O-[(Etoxipropilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido

Etapa A

Se añade 3-etoxipropil amina (120 ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-(*R*)-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P4, etapa C, 192 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-O-(*R*)-[(etoxipropilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

Etapa B

Se añade piridina (10 μ l) y una solución de 70% HF-piridina (41 μ l) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-O-(*R*)-[(etoxipropilamino)-carbonil]avermectina B1 monosacárido (38 mg) en THF (1,0 ml). La mezcla se agita durante 16 h a temperatura ambiente, se vierte en NaHCO₃ acuoso (50%), se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, y se concentra *al vacío*.

La cromatografía de columna flash (gel de sílice, (hexano/acetato de etilo 1/1) proporciona 4'-O-(*R*)-[(etoxipropilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-O-(*R*)-[(Etoxipropilamino)carbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₇H₇₁NO₁₃, PM: 857,5 LCMS: *t*_{RT}: 8,11, 880,5 (M+Na).

ES 2 307 042 T3

Ejemplo P.7

4'-(S)-O-[(Metilamino)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido

5 Etapa A

Se añade 1,1'-tiocarbonildiimidazol (535 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil avermectina B1 monosacárido (843 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agita a 60°C durante 4 horas después de cuyo tiempo la mezcla se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se vierte en hielo y agua (100 ml). La extracción con acetato de etilo viene seguida del secado de los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-[(imidazol-1-il)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

15 5-O-*terc*-butildimetilsilil 4'-(S)-O-[(Imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₅₁H₇₆N₂O₁₁ SSi, PM: 953 MS: 954 (M+H). 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δ H (ppm): 8,37 (s, 1H, imidazol), 7,66 (s, 1H, imidazol), 7,06 (s, 1H, imidazol), 3,39 (s, 3H, OCH₃).

20 Etapa B

Se añade una solución de ácido metanosulfónico (29 μ ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(S)-O-[(imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido (381 mg) en metanol (5,0 ml) enfriada en un baño de hielo y agua. La mezcla se agita durante 4 horas después de cuyo tiempo se vierte en hidrógeno carbonato de sodio saturado (10 ml). La extracción con acetato de etilo viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

30 4'-(S)-O-[(Imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₄₅H₆₂N₂O₁₁S, PM: 838,4 MS: 861,4 (M+Na). 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δ H (ppm): 8,35 (s, 1H, imidazol), 7,64 (s, 1H, imidazol), 7,04 (s, 1H, imidazol), 3,38 (s, 3H, OCH₃).

35 Etapa C

Se añade yoduro de metilo (28,5 ml) a una solución de 4'-(S)-O-[(imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido (15,4 g) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 16 horas después de cuyo tiempo los componentes volátiles se eliminan por destilación bajo presión reducida proporcionando 4'-O-[(3-tiocarbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido.

40 4'-(S)-O-[(3-Tiocarbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido: 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δ H (ppm): 10,84 (s, 1H, imidazolium), 8,05 (s, 1H, imidazolium), 7,76 (s, 1H, imidazolium), 3,43 (s, 3H, OCH₃).

45 Etapa D

Se añade hidrocloreuro de metilamina (101 mg) y trietilamina (209 μ l) a una solución de 4'-(S)-O-[(3-tiocarbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (294 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitar durante 16 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-(S)-O-[(metilamino)carbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

55 4'-(S)-O-[(Metilamino)tiocarbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₃H₆₃NO₁₁S PM: 801,4 LCMS: t_{RT} : 9,12, 824,4 (M+Na); B_{1b} C₄₂H₆₁NO₁₁S, PM: 787,4 LCMS: t_{RT} : 8,43, 810,4 (M+Na).

Ejemplo P.8

60 4'-(S)-O-[(ciclopropilamino)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido

Se añade ciclopropilamina (105 μ l) a una solución de 4'-(S)-O-[(3-tiocarbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P7, etapa C, 294 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-O-[(ciclopropilamino)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

ES 2 307 042 T3

4'-(S)-O-[(Ciclopropilamino)tiocarbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₅H₆₅NO₁₁S, PM: 827,4 LCMS: t_{RT}: 9,87, 828,4 (M+H); B_{1b} C₄₄H₆₃NO₁₁S, PM: 813,4 LCMS: t_{RT}: 9,23, 836,4 (M+Na).

5 Ejemplo P.9

4'-(S)-O-[(2-hidroxietilamino)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido

Se añade etanolamina (90 µl) a una solución de 4'-(S)-O-[(3-tiocarbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 monosacárido (Ejemplo P.7, etapa C, 294 mg) en diclorometano (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-(S)-O-[(2-hidroxietilamino)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-(S)-O-[(2-hidroxietilamino)tiocarbonil]avermectina monosacárido: B_{1a} C₄₄H₆₅NO₁₂S, PM: 831,4 LCMS: t_{RT}: 8,12, 854,4 (M+H); B_{1b} C₄₃H₆₃NO₁₂S, PM: 817,4 LCMS: t_{RT}: 7,42, 840,4 (M+Na).

20 Ejemplo P.10

4''-(S)-O-[(pirrolidin)carbonil]avermectina B1

25 Etapa A

Se añade 4-dimetilaminopiridina (0,49 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,1 g) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 (2,0 g) en diclorometano (20 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo el disolvente se elimina bajo presión reducida. El material crudo se purifica por cromatografía de columna flash (en gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(S)-O-[(Imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

35 Etapa B

Se añade pirrolidina (0,15 ml) a una solución de 4''-(S)-O-[(Imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 (0,5 g) en dimetilformamida (20 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 48 horas se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de una filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal para la siguiente etapa.

Etapa C

Se añade 2 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml tetrahidrofurano y 12,5 ml piridina) a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa B en 15 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(S)-O-[(pirrolidin)carbonil]avermectina B1 que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(S)-O-[(pirrolidin)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₃H₇₉NO₁₅ PM: 969,5 LCMS: t_{RT}: 11,01, 992,4 (M+Na).

55 Ejemplo P.11

4''-(S)-O-[(alilamino)carbonil]avermectina B1

60 Etapa A

Se añade 4-dimetilaminopiridina (0,13 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,31 g) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 (1 g) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo se añade alilamina (0,20 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas se añade agua (5 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal para la siguiente etapa.

ES 2 307 042 T3

Etapa B

Se añaden 5 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml tetrahydrofurano y 12,5 ml piridina) a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa A en 10 ml de tetrahydrofurano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(S)-O-[(alilamino)carbonil]avermectina B1 que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(S)-O-[(alilamino)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₂H₇₇NO₁₅ PM: 955,5 LCMS: t_{RT}: 9,85, 978,5 (M+Na).

Ejemplo P.12

4''-(S)-O-[(4-picolilamino)carbonil]avermectina B1

Etapa A

Se añade 4-dimetilaminopiridina (0,13 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,31 g) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 (1 g) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo se añade 4-picolilamina (0,25 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade agua (5 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de sodio viene seguido de filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal para la siguiente etapa.

Etapa B

Se añaden 5 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml tetrahydrofurano y 12,5 ml piridina) a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa A en 10 ml de tetrahydrofurano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(S)-O-[(4-picolilamino)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(S)-O-[(4-picolilamino)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₅H₇₈N₂O₁₅ PM: 1006,5 LCMS: t_{RT}: 5,12, 1007,5 (M+H), 1029,5 (M+Na).

Ejemplo P.13

4''-(S)-O-[(O-metilhidroxilamino)carbonil]avermectina B1

Etapa A

Se añade hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (87 mg) y trietilamina (52 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(S)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 (Ejemplo P. 10, Etapa A, 280 mg) en dimetilformamida (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con dietil éter. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal en la siguiente etapa.

Etapa B

Se añaden 0,13 ml de ácido metanosulfónico a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa A en 10 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte en bicarbonato sódico saturado, se extrae con dietil éter; La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(S)-O-[(O-metilhidroxilamino)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(S)-O-[(O-metilhidroxilamino)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₀H₇₅NO₁₆, PM: 946,15 MS: 963 (M+NH₄⁺). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) datos seleccionados, δH (ppm): 7,41 (s, 1H, NH); 3,72 (s, 3H, NHOCH₃).

65

ES 2 307 042 T3

Ejemplo P.14

4''-(S)-O-[(hidracin)carbonil]avermectina B1

5 Etapa A

Se añade hidrocloreuro de hidracina (174 mg) y trietilamina (0,46 ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(S)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 (Ejemplo P.10, Etapa A, 500 mg) en dimetilformamida (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal en la siguiente etapa.

Etapa B

15 Se añaden 0,2 ml de ácido metanosulfónico a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa A en 15 ml de metanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte en bicarbonato sódico saturado, se extrae con dietil éter; la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(S)-O-[(hidracin)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

20 4''-(S)-O-[(hidracin)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₄₉H₇₄N₂O₁₅ PM: 930,5 LCMS: *t*_{RT}: 7,05, 931,3 (M+H); B_{1b} C₄₈H₇₂N₂O₁₅ PM: 916,5 LCMS: *t*_{RT}: 8,43, 917,5 (M+H).

25 Ejemplo P.15

4''-(S)-O-[(fenilsulfamido)carbonil]avermectina B1

Etapa A

30 Se añade gota a gota clorosulfonilisocianato (129 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-avermectina B1 (600 mg) en diclorometano (12 ml) a 0°C. Después de agitación a 0°C durante 45 minutos, se añade anilina (283 mg), se añade agua y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte en agua, se extrae con diclorometano; la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal en la siguiente etapa.

Etapa B

40 Se añaden 1 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml de tetrahydrofurano y 12,5 ml de piridina) a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa A en 5 ml de tetrahydrofurano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-O-(S)-[(fenilsulfamido)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

45 4''-(S)-O-[(fenilsulfamido)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₅H₇₈N₂O₁₇S PM: 1070,5 LCMS: *t*_{RT}: 9,54, 1071,5 (M+H), 1093,5 (M+Na).

50 Ejemplo P.16

4''-(R)-O-[(metilamino)carbonil]avermectina B1

Etapa A

55 Se añade 4-dimetilaminopiridina (2,5 g) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,4 g) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(R)-avermectina B1 (9,87 g) en diclorometano (100 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en agua. La extracción con diclorometano viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(R)-O-[(imidazol-1-il)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

Etapa B

65 Se añade ácido metanosulfónico (2 ml) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(R)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 obtenida más arriba en metanol (100 ml) enfriada en un baño de hielo y agua. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después de cuyo tiempo se vierte en hidrógeno carbonato de sodio satura-

ES 2 307 042 T3

do. La extracción con acetato de etilo viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

5

Etapa C

Se añade yoduro de metilo (3 ml) a una solución de 4''-(*R*)-O-[(imidazol-1-il)-carbonil]avermectina B1 (1,9 g) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas después de cuyo tiempo los compo-
10 nentes volátiles se eliminan por destilación bajo presión reducida proporcionando 4''-(*R*)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

Etapa D

15 Se añade hidrocloreto de metilamina (81 mg) y trietilamina (88 μ l) a una solución de 4''-(*R*)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro]avermectina B1 (222 mg) en diclorometano (4 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de
20 etilo) proporcionando 4''-(*R*)-O-[(metilamino)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(*R*)-O-[(metilamino)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₀H₇₅NO₁₅ PM: 929,5 LCMS: t_{RT} : 8,59, 930,5 (M+H), 952,5 (M+Na).

25

Ejemplo P.17

4''-(*R*)-O-[(4-metoxifenilamino)carbonil]avermectina B1

30

Se añade 4-metoxi-anilina (123 mg) a una solución de 4''-(*R*)-O-[(3-carbonil-1-metil-3H-imidazol-1-ium)yoduro] avermectina B1 (Ejemplo P16, Etapa C, 222 mg) en diclorometano (4 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano; El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de
35 etilo) proporcionando 4''-(*R*)-O-[(4-metoxifenilamino)carbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4''-(*R*)-O-[(4-metoxifenilamino)carbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₆H₇₉NO₁₆ PM: 1021,5 LCMS: t_{RT} : 10,27, 1022,5 (M+H).

40

Ejemplo P.18

4''-(*S*)-O-[(metilamino)tiocarbonil]avermectina B1

45

Etapa A

Se añade 4-dimetilaminopiridina (183 mg) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (800 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsililavermectina B1 (1,48 g) en acetonitrilo (15 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, se añade agua y la mezcla se extrae con dietil éter, se lava con HCl 1N, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-O-[(Imidazol-1-il)tiocarbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.
55

Etapa B

Se añade trietilamina (0,14 ml) y hidrocloreto de metilamina (68 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(*S*)-O-[(imidazol-1-il)tiocarbonil]avermectina B1 (176 mg) en dimetilformamida (4 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo crudo obtenido se utiliza como tal para la siguiente etapa.

60

Etapa C

65

Se añaden 0,75 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml de tetrahidrofurano y 12,5 ml de piridina) a una solución del residuo crudo obtenido en la etapa B en 2 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la

ES 2 307 042 T3

fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-O-(S)-[(metilamino)tiocarbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

5 4''-(S)-O-[(metilamino)tiocarbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₀H₇₅NO₁₄S PM: 945,5 LCMS: *t*_{RT}: 10,87, 946,6 (M+H); B_{1b} C₄₉H₇₃NO₁₄S MW: 931,5 LCMS: *t*_{RT}: 10,15, 932,3 (M+H).

Ejemplo P.19

10

4''-(S)-O-[(cianometilamino)tiocarbonil]avermectina B1

Etapa A

15

Se añaden 5 ml de una solución de HF-piridina (consistente en 25 g 70% HF-Piridina, 27,5 ml de tetrahidrofurano y 12,5 ml de piridina) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4''-(S)-O-[(imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1 (Ejemplo P18, Etapa A, 3,36 g) en 15 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4''-O-[(Imidazol-1-il)-tiocarbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

20

Etapa B

25

Se añade trietilamina (0,14 ml) y hidrocloreto de cianometilamina (410 mg) a una solución de 4''-(S)-O-[(imidazol-1-il)tiocarbonil]avermectina B1 (220 mg) en dimetilformamida (5 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 hora, se añade agua y la mezcla se extrae con dietil éter. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC proporcionando 4''-O-[(cianometilamino)tiocarbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

30

4''-(S)-O-[(cianometilamino)tiocarbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₁H₇₄N₂O₁₄S PM: 970,5 LCMS: *t*_{RT}: 11,02, 971,9 (M+H); B_{1b} C₅₀H₇₂N₂O₁₄S PM: 956,5 LCMS: *t*_{RT}: 10,36, 957,3 (M+H).

35

Ejemplo P.20

40

4''-(S)-O-[(2-metilhidracin)tiocarbonil]avermectina B1

Se añade metilhidracina (16 mg) a una solución de 4''-(S)-O-[(imidazol-1-il)tiocarbonil]avermectina B1 (Ejemplo P19, Etapa A, 160 mg) en dimetilformamida (5 ml).

45

Después de agitación a temperatura ambiente durante 12 hora, se añade bicarbonato sódico saturado y la mezcla se extrae con dietil éter. El secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio viene seguido de la filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC proporcionando 4''-O-[(2-metilhidracin)tiocarbonil]avermectina B1, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

50

4''-(S)-O-[(2-metilhidracin)tiocarbonil]avermectina B1: B_{1a} C₅₀H₇₆N₂O₁₄S PM: 960,5 LCMS: *t*_{RT}: 9,66, 961,6 (M+H).

Ejemplo P.21

55

4'-(S)-O-[aliloxicarbonil]avermectina B1 monosacárido

Etapa A

60

Se añade alilcloroformato (172 mg) y 4-dimetilaminopiridina (36 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil avermectina B1 monosacárido (500 mg) en diclorometano (5 ml) y piridina (190 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en cloruro de amonio acuoso. La extracción con acetato de etilo viene seguida del secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(S)-O-[aliloxicarbonil]avermectina B1 monosacárido, que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

65

ES 2 307 042 T3

Etapa B

Se añaden 5 μ l de ácido metanosulfónico a una solución de 63 mg de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-(*S*)-O-[aliloxicarbonil]avermectina B1 monosacárido obtenida en la etapa A en 1,5 ml de metanol y la mezcla se agita durante 40 minutos, se vierte en bicarbonato sódico saturado, se extrae con dietil éter; la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía flash (gel de sílice hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-(*S*)-O-[aliloxicarbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-(*S*)-O-[aliloxicarbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₄₅H₆₄O₁₃ PM: 812,4 LCMS: *t*_{RT}: 10,24 minutos, 935,4 (M+Na); B_{1b} C₄₄H₆₂O₁₃ PM: 798,4 LCMS: *t*_{RT}: 9,55 minutos, 821,4 (M+Na).

Ejemplo P.22

4'-(*S*)-O-[(*metoxi*)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido

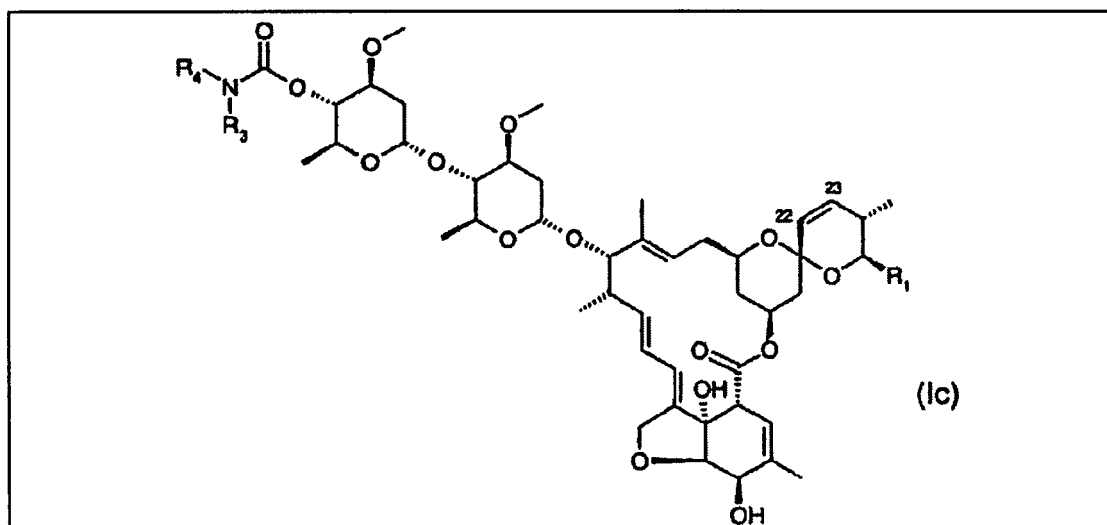
Se añade una solución de ácido metanosulfónico (55 mg) a una solución de 5-O-*terc*-butildimetilsilil-4'-O-[(*imidazol-1-il*)-tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido (381 mg) del Ejemplo P.7 (etapa A) en metanol (6,5 ml) enfrida en un baño de hielo y agua. La mezcla se agita durante 24 horas después de cuyo tiempo la mezcla se vierte en hidrógeno carbonato de sodio saturado (10 ml). La extracción con acetato de etilo viene seguida por el secado de los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente por destilación bajo presión reducida. El material crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionando 4'-(*S*)-O-[(*metoxi*)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido que se caracteriza por su espectro de masas y RMN.

4'-(*S*)-O-[(*metoxi*)tiocarbonil]avermectina B1 monosacárido: B_{1a} C₄₃H₆₂O₁₂S, PM: 802,4 LCMS: *t*_{RT} 10,88 min., 825,5 (M+Na); B_{1b} C₄₂H₆₀O₁₂S MW: 788,4 LCMS: *t*_{RT}: 10,24 min., 811,2 (M+Na).

De forma similar a la preparación de los ejemplos de más arriba también es posible preparar los compuestos correspondientes listados en la Tablas.

TABLA 1

Compuestos de fórmula

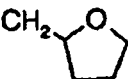
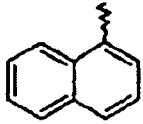
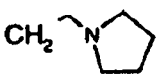
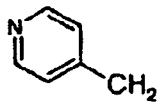


en donde R₁ es *sec*-butil (B1a) o *isopropil* (B1b)

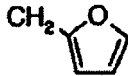
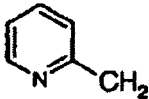
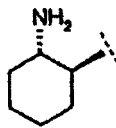
No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
1.1	H	CH ₃	9.10	
1.2	H	CH ₂ CH ₃		
1.3	H	n-C ₃ H ₇		
1.4	H	i-C ₃ H ₇	10.22	9.46

ES 2 307 042 T3

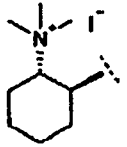
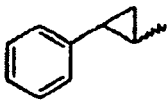
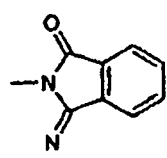
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
1.5	H	n-C ₄ H ₉		
1.6	H	i-C ₄ H ₉		
1.7	H	sec-C ₄ H ₉		
1.8	H	t-C ₄ H ₉		
1.9	H	n-C ₅ H ₁₁		
1.10	H	n-C ₆ H ₁₃		
1.11	H	Cyclo-C ₅ H ₉		
1.12	H	CH ₂ C ₆ H ₅		
1.13	H	Cyclo-C ₆ H ₁₁		
1.14	H	p-NO ₂ C ₆ H ₅		
1.15	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	10.40	9.66
1.16	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃		
1.17	H	CH ₂ CH=CH ₂	9.85	9.10
1.18	H		10.86	10.10
1.19	H	CH ₂ CH ₂ OH	8.88	8.11
1.20	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂		
1.21	H	Cyclopropyl	9.73	8.96
1.22	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	6.96	6.23
1.23	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	9.41	8.69
1.24		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	10.91	10.13
1.25	H	CH ₂ CH ₂ F		
1.26	H	CH ₂ CF ₃	10.25	9.54
1.27	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		
1.28	H	OCH ₃		
1.29	H		12.37	11.85
1.30	H		6.13	5.71
1.31	H		6.11	5.72
1.32	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	8.38	7.62

ES 2 307 042 T3

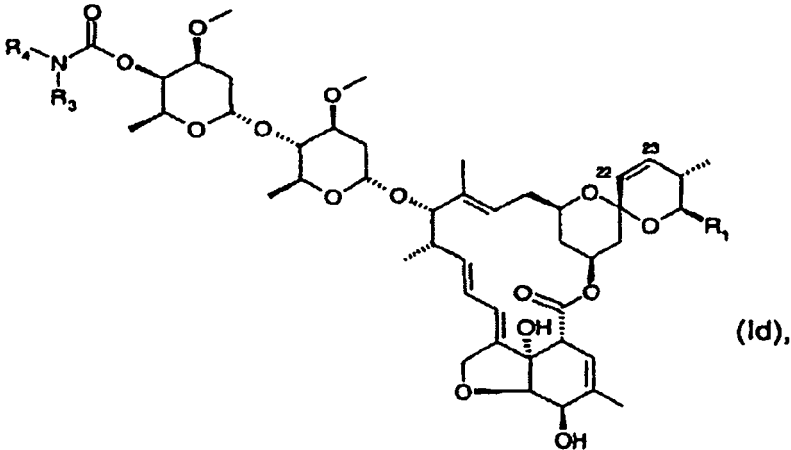
No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
1.33	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	5.44	5.04
1.34		CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	12.33	11.61
1.35	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	5.84	5.43
1.36	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂	6.29	5.86
1.37	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂	6.16	5.74
1.38		CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	11.01	
1.39	H		9.96	9.28
1.40	H		5.99	
1.41	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	4.79	4.40
1.42	H	CH ₂ -C≡CH	9.32	8.72
1.43	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl	10.13	9.38
1.44	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻	5.52	5.12
1.45	H	NH ₂	7.10	6.40
1.46	H	NHMe	8.22	7.47
1.47	H	NMe ₂	9.13	8.44
1.48	H	NHOMe		
1.49	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂	7.93	7.20
1.50	H	OH	7.80	7.16
1.51	H	S(O) ₂ NHBenzyl	9.88	9.24
1.52	H	S(O) ₂ NH ₂	8.00	
1.53	H	S(O) ₂ NHPh	9.56	8.88
1.54	H	pMeOC ₆ H ₅		
1.55	H	(CH ₂) ₁₂ NH ₂	8.29	7.79
1.56	H		6.74	
1.57	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	10.60	10.02
1.58	H	(CH ₂) ₄ N ⁺ Me ₃ I ⁻	5.15	
1.59	H	(CH ₂) ₆ N ⁺ Me ₃ I ⁻	5.54	
1.60	H	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ N ⁺ Me ₃ I ⁻	5.31	
1.61	H	(CH ₂) ₁₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻	7.61	

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
1.62	H		6.13	
1.63	H		10.94	10.38
1.64	CH ₃	CH ₃		
1.65	CH ₃	CH ₂ CH ₃		
1.66	CH ₃	n-C ₃ H ₇		
1.67	CH ₃	i-C ₃ H ₇		
1.68	CH ₃	n-C ₄ H ₉		
1.69	CH ₃	i-C ₄ H ₉		
1.70	CH ₃	Sec-C ₄ H ₉		
1.71	CH ₃	t-C ₄ H ₉		
1.72	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁		
1.73	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃		
1.74	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃		
1.75	CH ₂ CH ₃	n-C ₃ H ₇		
1.76	CH ₂ CH ₃	i-C ₃ H ₇		
1.77	CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉		
1.78	CH ₂ CH ₃	i-C ₄ H ₉		
1.79	CH ₂ CH ₃	Sec-C ₄ H ₉		
1.80	CH ₂ CH ₃	t-C ₄ H ₉		
1.81	CH ₂ CH ₃	n-C ₅ H ₁₁		
1.82	CH ₂ CH ₃	n-C ₆ H ₁₃		
1.83	H	H		
1.84	H	C ₆ H ₅	13.7	
1.85	H		12.85	12.43
1.86	H	CH ₂ CH ₂ Cl	9.38	8.83
1.87	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	9.45	8.90
1.88	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	9.96	9.44
1.89	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃	10.56	
1.90		CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂	10.0	9.47

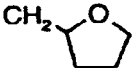
No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
1.91	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	9.08	8.50
1.92	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ (CH ₃) ₂	9.57	9.03

TABLA 2
Compuestos de fórmula


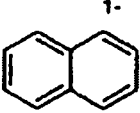
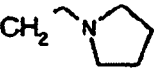
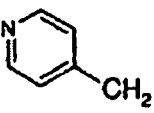
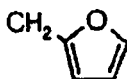
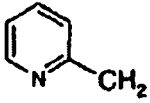


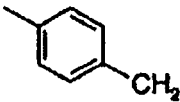
(Id),

en donde R₁ es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

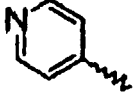
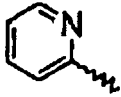
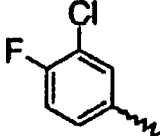
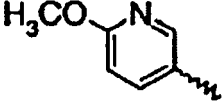
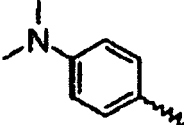
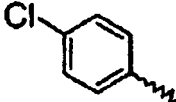
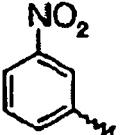
No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
2.1	H	pNO ₂ C ₆ H ₅		
2.2	H	CH ₃	8.59	7.79
2.3	H	CH ₃ CH ₂	9.33	8.54
2.4	H	Cyclo-C ₅ H ₉		
2.5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
2.6	H	CH ₂ C ₆ H ₅		
2.7	H	Cyclo-C ₆ C ₁₁		
2.8	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃		
2.9	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃		
2.10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	8.71	7.91
2.11	H	CH(CH ₃) ₂	9.98	9.19
2.12	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃		
2.13	H	CH ₂ CH=CH ₂		
2.14	H		9.17	8.36
2.15	H	CH ₂ CH ₂ OH	7.05	6.36

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
2.16	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂		
2.17	H		9.33	8.67
2.18	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH		
2.19	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂		
2.20	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂			
2.21	H	CH ₂ CH ₂ F		
2.22	H	CH ₂ CF ₃		
2.23	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		
2.24	H	OCH ₃		
2.25	H			
2.26	H		5.62	
2.27	H		6.04	5.72
2.28	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH		
2.29	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂		
2.30	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂		12.57	11.87
2.31	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂		
2.32	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂		
2.33	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂		
2.34	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		5.62	5.14
2.35	H			
2.36	H			
2.37	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃		
2.38	H	CH ₂ C≡CH		
2.39	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl		
2.40	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻		

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
2.41	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃		
2.42	H	NH ₂		
2.43	H	NHMe		
2.44	H	NMe ₂		
2.45	H	NHOMe		
2.46	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂		
2.47	H	NHOH		
2.48	H	S(O) ₂ NHBenzyl		
2.49	H	S(O) ₂ NH ₂		
2.50	H	S(O) ₂ NHPh		
2.51	H	<i>p</i> MeOC ₆ H ₅	10.33	9.74
2.52	CH ₃	CH ₃		
2.53	CH ₃	CH ₂ CH ₃		
2.54	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
2.55	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
2.56	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
2.57	CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.58	CH ₃	Sec-C ₄ H ₉		
2.59	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
2.60	CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
2.61	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
2.62	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
2.63	CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
2.64	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
2.65	CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.66	H	H	8.16	7.47
2.67	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
2.68	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.69	H	sec-C ₄ H ₉		
2.70	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
2.71	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
2.72	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
2.73	H		13.74	
2.74	H	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	13.48	

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
2.75	CH ₃	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	13.59	
2.76	H		5.62	
2.77	H		11.24	
2.78	H		14.09	
2.79	H		12.82	
2.80	H		8.00	
2.81	CH ₃		13.97	
2.82	H		13.71	
2.83	H	CH ₂ CH ₂ Cl	8.96	8.40
2.84	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	9.02	8.45
2.85	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃	10.22	9.73
2.86	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	9.59	9.06
2.87		CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂	9.77	9.21
2.88	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	8.55	7.96
2.89	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ (CH ₃) ₂	9.10	8.54

5

10

15

20

25

30

35

40

45

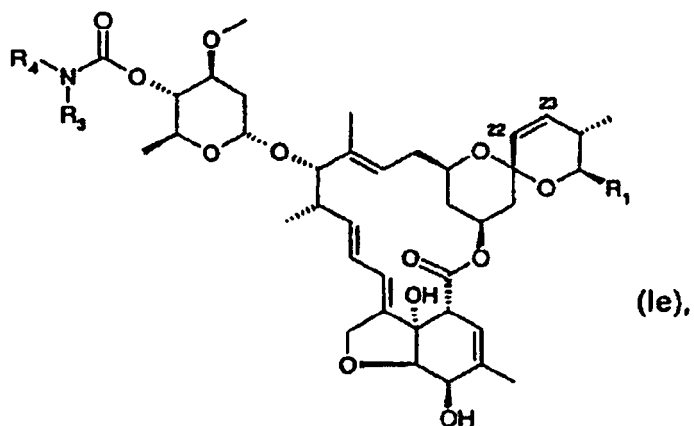
50

55

60

65


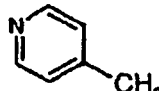
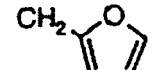
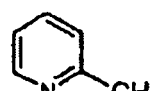
TABLA 3
Compuestos de fórmula



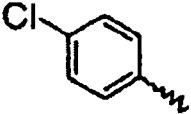
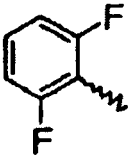
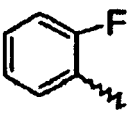
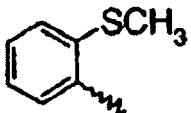
en dónde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
3.1	H	$p\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	10.04	
3.2	H	CH_3	7.15	6:51
3.3	H	CH_3CH_2	8.97	
3.4	H	Cyclo- C_5H_9	8.96	8.37
3.5	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8.59	7.95
3.6	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	8.80	8.16
3.7	H	Cyclo- C_6C_{11}	9.49	8.85
3.8	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	10.08	9.44
3.9	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	8.27	7.63
3.10	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	8.21	7.57
3.11	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	8.27	7.63
3.12	H	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	8.48	7.79
3.13	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	8.75	8.16
3.14	H		8.48	7.84
3.15	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	6.77	6.13
3.16	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	9.01	8.27
3.17	H	Cyclo- C_3H_5	8.43	7.79
3.18	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	6.24	5.60
3.19	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	8.21	7.52
3.20		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	8.32	7.63
3.21	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	8.05	7.47
3.22	H	CH_2CF_3	8.96	8.27
3.23	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	4.37	4.05

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
3.24	H	OCH ₃		
3.25	H	1-naphthyl		
3.26	H			
3.27	H			
3.28	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH		
3.29	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂		
3.30		CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂		
3.31	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂		
3.32	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂		
3.33	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂		
3.34		CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		
3.35	H			
3.36	H			
3.37	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃		
3.38	H	CH ₂ C≡CH		
3.39	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl		
3.40	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻		
3.41	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃		
3.42	H	NH ₂		
3.43	H	NHMe		
3.44	H	NMe ₂		
3.45	H	NHOMe		
3.46	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂		
3.47	H	NHOH		
3.48	H	S(O) ₂ NHBenzyl		
3.49	H	S(O) ₂ NH ₂		
3.50	H	S(O) ₂ NHPh		
3.51	H	<i>p</i> MeOC ₆ H ₅		
3.52	CH ₃	CH ₃		

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
3.53	CH ₃	CH ₂ CH ₃		
3.54	CH ₃	n-C ₃ H ₇		
3.55	CH ₃	i-C ₃ H ₇		
3.56	CH ₃	n-C ₄ H ₉		
3.57	CH ₃	i-C ₄ H ₉		
3.58	CH ₃	sec-C ₄ H ₉		
3.59	CH ₃	t-C ₄ H ₉		
3.60	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁		
3.61	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃		
3.62	CH ₂ CH ₃	CH ₃		
3.63	CH ₂ CH ₃	n-C ₃ H ₇		
3.64	CH ₂ CH ₃	i-C ₃ H ₇		
3.65	CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉		
3.66	CH ₂ CH ₃	i-C ₄ H ₉		
3.67	H	n-C ₄ H ₉		
3.68	H	i-C ₄ H ₉		
3.69	H	sec-C ₄ H ₉		
3.70	H	t-C ₄ H ₉		
3.71	H	n-C ₅ H ₁₁		
3.72	H	n-C ₆ H ₁₃		
3.73	H		13.67	
3.74	H		12.55	
3.75	H		13.07	
3.76	H		13.47	

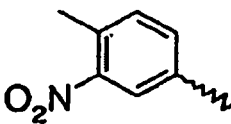
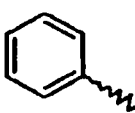
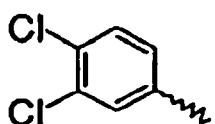
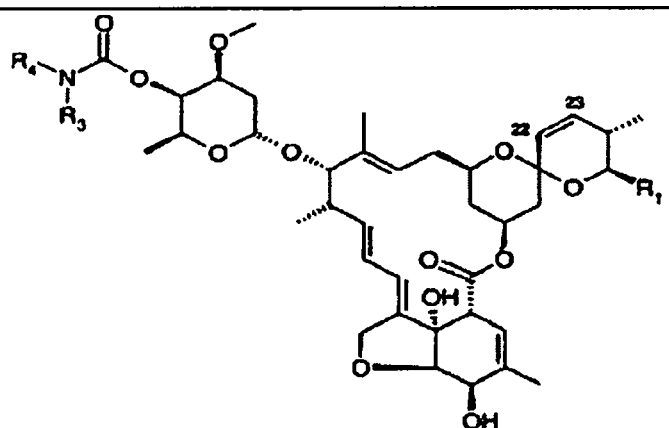
No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
3.77	H		13.56	
3.78	CH ₃		12.83	
3.79	H		14.21	
3.80	H	CH ₂ CH ₂ Cl	11.64	10.90
3.81	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	11.60	10.85
3.82	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃	12.92	12.47
3.83	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	8.72	8.13
3.84		CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂	12.24	11.57
3.85	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	7.69	7.05
3.86	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ (CH ₃) ₂	8.23	7.60

TABLA 4

Compuestos de fórmula

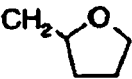
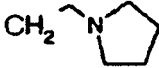
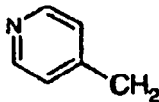


(If),

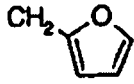
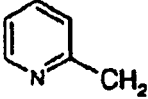
en dónde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
4.1	H	pNO ₂ C ₆ H ₅	8.53	
4.2	H	CH ₃	6.98	6.43
4.3	H	CH ₃ CH ₂	7.18	

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
4.4	H	Cyclo-C ₅ H ₉	9.39	
4.5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	8.59	7.95
4.6	H	CH ₂ C ₆ H ₅	8.69	8.16
4.7	H	Cyclo-C ₆ C ₁₁	9.49	8.85
4.8	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	10.30	9.66
4.9	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	8.00	7.36
4.10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	6.88	6.29
4.11	H	CH(CH ₃) ₂	8.21	7.63
4.12	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	8.11	
4.13	H	CH ₂ CH=CH ₂	7.64	7.20
4.14	H		7.47	6.93
4.15	H	CH ₂ CH ₂ OH	5.73	5.33
4.16	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂	7.79	7.25
4.17	H	Cyclo-C ₃ H ₅	7.73	7.15
4.18	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	5.23	
4.19	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂		
4.20		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		
4.21	H	CH ₂ CH ₂ F		
4.22	H	CH ₂ CF ₃		
4.23	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		
4.24	H	OCH ₃		
4.25	H	1-naphthyl		
4.26	H			
4.27	H			
4.28	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH		
4.29	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂		
4.30		CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂		
4.31	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂		
4.32	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂		
4.33	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂		
4.34		CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
4.35	H			
4.36	H			
4.37	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃		
4.38	H	CH ₂ C≡CH		
4.39	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl		
4.40	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻		
4.41	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃		
4.42	H	NH ₂		
4.43	H	NHMe		
4.44	H	NMe ₂		
4.45	H	NHOMe		
4.46	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂		
4.47	H	NHOH		
4.48	H	S(O) ₂ NHBenzyl		
4.49	H	S(O) ₂ NH ₂		
4.50	H	S(O) ₂ NHPh		
4.51	H	<i>p</i> MeOC ₆ H ₅		
4.52	CH ₃	CH ₃		
4.53	CH ₃	CH ₂ CH ₃		
4.54	CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.55	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.56	CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.57	CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.58	CH ₃	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
4.59	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
4.60	CH ₃	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
4.61	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
4.62	CH ₂ CH ₃	CH ₃		
4.63	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.64	CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.65	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.66	CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.67	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
4.68	H	i-C ₄ H ₉		
4.69	H	sec-C ₄ H ₉		
4.70	H	t-C ₄ H ₉		
4.71	H	n-C ₅ H ₁₁		
4.72	H	n-C ₆ H ₁₃		
4.73	H	CH ₂ CH ₂ Cl	10.97	
4.74	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	11.04	
4.75	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	8.23	
4.76	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ SCH ₃	12.60	
4.77		CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂	12.16	
4.78	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	6.97	
4.79	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ (CH ₃) ₂	7.64	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

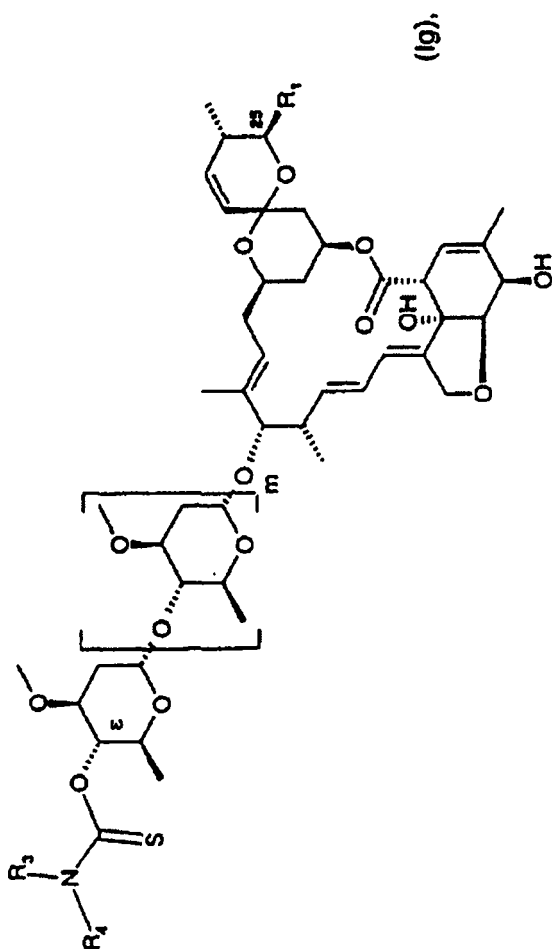
50

55

60

65

Tabla 5: Compuestos de fórmula



en donde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5.1	H	pNO ₂ C ₆ H ₅	0		
5.2	H	CH ₃	0	9.12	8.43
5.3	H	CH ₃ CH ₂	0		
5.4	H	Cyclo-C ₆ H ₆	0	10.93	10.35
5.5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0	10.88	10.24
5.6	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0		
5.7	H	Ciclo-C ₆ C ₁₁	0	11.04	10.40
5.8	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	0	11.63	
5.9	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	10.40	9.76
5.10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	0	9.77	9.07

5

10

15

20

25

30

35

40

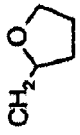


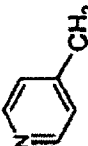
45

50

55

60

65

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5.11	H	CH(CH ₃) ₂	0	10.40	9.71
5.12	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	0	10.14	9.44
5.13	H	CH ₂ CH=CH ₂	0	9.77	9.18
5.14	H		0		
5.15	H	CH ₂ CH ₂ OH	0	8.12	7.42
5.16	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂	0		
5.17	H		0	9.87	9.23
5.18	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	0		
5.19	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	0		
5.20	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	0		
5.21	H	CH ₂ CH ₂ F	0		
5.22	H	CH ₂ CF ₃	0	10.29	9.60
5.23	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0		
5.24	H	OCH ₃	0		
5.25	H	1-naphthyl	0		
5.26	H		0		
5.27	H		0		
5.28	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0		
5.29	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	0		
5.30	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	0		
5.31	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	0		
5.32	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂	0		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

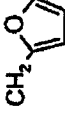
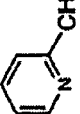
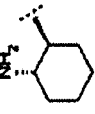
50

55

60

65

(continuación)

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
5.33	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂	0	
5.34	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	0	
5.35	H		0	
5.36	H		0	
5.37	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	0	
5.38	H	-CH ₂ C≡CH	0	
5.39	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl	0	
5.40	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻	0	
5.41	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	0	
5.42	H	NH ₂	0	
5.43	H	NHMe	0	
5.44	H	NMe ₂	0	
5.45	H	NHOMe	0	
5.46	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂	0	
5.47	H	OH	0	
5.48	H	S(O) ₂ NHBencil	0	
5.49	H	S(O) ₂ NH ₂	0	
5.50	H	S(O) ₂ NHFenil	0	
5.51	H	pMeOC ₆ H ₅	0	
5.52	H	(CH ₂) ₁₂ NH ₂	0	
5.53	H		0	
5.54	H	CH(CH ₃)/CH ₂ CH ₃	0	
5.55	H	(CH ₂) ₄ N ⁺ Me ₃ I ⁻	0	

5

10

15

20

25

30

35

40

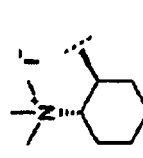


45

50


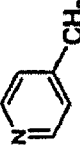

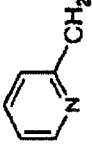
55

60

65

No.	R ₃	R ₄	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
5.56	H	(CH ₂) ₆ N ⁺ Me ₃ I ⁻	0	
5.57	H	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ N ⁺ Me ₃ I ⁻	0	
5.58	H	(CH ₂) ₁₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻	0	
5.59	H		0	
5.60	H		0	
5.61	H	H	0	
5.62	H	pNO ₂ C ₆ H ₅	1	
5.63	H	CH ₃	1	
5.64	H	CH ₃ CH ₂	1	
5.65	H	Cyclo-C ₅ F ₉	1	
5.66	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	
5.67	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1	
5.68	H	Cyclo-C ₆ H ₁₁	1	
5.69	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1	
5.70	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1	
5.71	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	
5.72	H	CH(CH ₃) ₂	1	
5.73	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	1	
5.74	H	CH ₂ CH=CH ₂	1	
5.75	H		1	
5.76	H	CH ₂ CH ₂ OH	1	
5.77	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂	1	

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

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5.78	H	Cyclopropyl	1		
5.79	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1		
5.80	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	1		
5.81	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	1		
5.82	H	CH ₂ CH ₂ F	1		
5.83	H	CH ₂ CF ₃	1		
5.84	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1		
5.85	H	OCH ₃	1		
5.86	H	1-naphthyl	1		
5.87	H		1		
5.88	H		1		
5.89	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1		
5.90	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	1		
5.91	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	1		
5.92	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	1		
5.93	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂	1		
5.94	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂	1		
5.95	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1		
5.96	H		1		
5.97	H		1		
5.98	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	1		

5

10

15

20

25

30

35

40

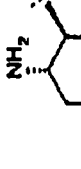
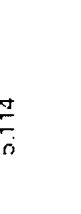
45


50

55

60

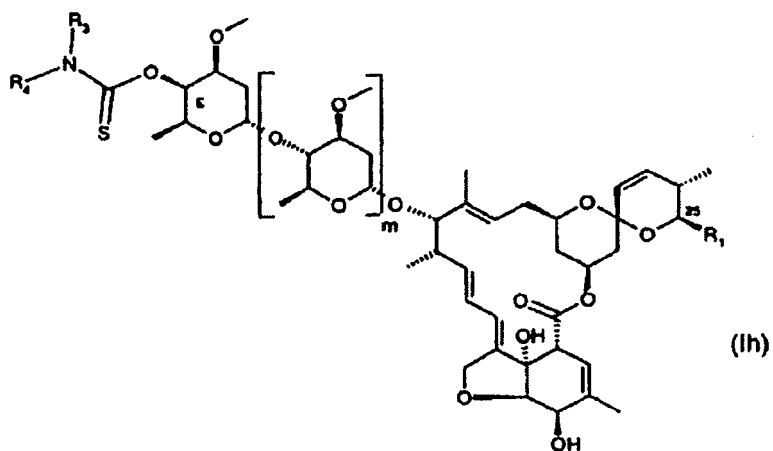
65

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5.99	H	CH ₂ C≡CH	1		
5.100	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl	1		
5.101	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ ⁻	1		
5.102	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	1	9.18	8.38
5.103	H	NH ₂	1		
5.104	H	NHMe	1	9.67	
5.105	H	NMe ₂	1	9.13	8.38
5.106	H	NHOMe	1		
5.107	H	CH ₂ CH ₂ OS(O) ₂ NH ₂	1		
5.108	H	OH	1		
5.109	H	S(O) ₂ NHBenzylyl	1		
5.110	H	S(O) ₂ NH ₂	1		
5.111	H	S(O) ₂ NHPhenyl	1		
5.112	H	pMeOC ₆ H ₅	1		
5.113	H	(CH ₂) ₁₂ NH ₂	1		
5.114	H		1		
5.115	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	1		
5.116	H	(CH ₂) ₄ N ⁺ Me ₃ ⁻	1		
5.117	H	(CH ₂) ₆ N ⁺ Me ₃ ⁻	1		
5.118	H	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ N ⁺ Me ₃ ⁻	1		
5.119	H	(CH ₂) ₁₂ N ⁺ Me ₃ ⁻	1		
5.120	H		1		

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5.121	H		1		
5.122	CH ₃	CH ₃	1		
5.123	CH ₃	CH ₂ CH ₃	1		
5.124	CH ₃	n-C ₃ H ₇	1		
5.125	CH ₃	i-C ₃ H ₇	1		
5.126	CH ₃	n-C ₄ H ₉	1		
5.127	CH ₃	i-C ₄ H ₉	1		
5.128	CH ₃	Sec-C ₄ H ₉	1		
5.129	CH ₃	t-C ₄ H ₉	1		
5.130	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	1		
5.131	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	1		
5.132	CH ₂ CH ₃	CH ₃	1		
5.133	CH ₂ CH ₃	n-C ₃ H ₇	1		
5.134	CH ₂ CH ₃	i-C ₃ H ₇	1		
5.135	CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	1		
5.136	CH ₂ CH ₃	i-C ₄ H ₉	1		

ES 2 307 042 T3

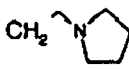
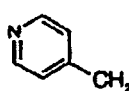
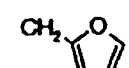
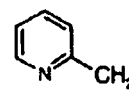
TABLA 6
Compuestos de fórmula



en dónde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
6.1	H	pNO ₂ C ₆ H ₅	1		
6.2	H	CH ₃	1		
6.3	H	CH ₃ CH ₂	1		
6.4	H	Cyclo-C ₅ H ₉	1		
6.5	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1		
6.6	H	CH ₂ C ₆ H ₅	1		
6.7	H	Cyclo-C ₆ H ₁₁	1		
6.8	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1		
6.9	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1		
6.10	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1		
6.11	H	CH(CH ₃) ₂	1		
6.12	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	1		
6.13	H	CH ₂ CH=CH ₂	1		
6.14	H		1		
6.15	H	CH ₂ CH ₂ OH	1		
6.16	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂	1		
6.17	H	Cyclopropyl	1		
6.18	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	1		
6.19	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	1		
6.20		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	1		
6.21	H	CH ₂ CH ₂ F	1		
6.22	H	CH ₂ CF ₃	1		
6.23	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1		
6.24	H	OCH ₃	1		
6.25	H	1-naphthyl	1		

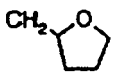
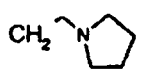
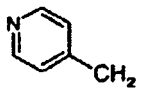
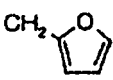
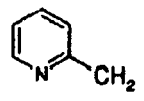
ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5	6.26	H		1	
10	6.27	H		1	
	6.28	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	1	
	6.29	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	1	
15	6.30	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	1	
	6.31	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	1	
	6.32	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂	1	
	6.33	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ N	1	
20	6.34	H ₂	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	1	
	6.35	H		1	
25	6.36	H		1	
30	6.37	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	1	
	6.38	H	CH ₂ C≡CH	1	
	6.39	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl	1	
	6.40	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ I ⁻	1	
	6.41	H	H	1	
35	6.42	CH ₃	CH ₃	1	
	6.43	CH ₃	CH ₂ CH ₃	1	
	6.44	CH ₃	n-C ₃ H ₇	1	
	6.45	CH ₃	i-C ₃ H ₇	1	
	6.46	CH ₃	n-C ₄ H ₉	1	
40	6.47	CH ₃	i-C ₄ H ₉	1	
	6.48	CH ₃	Sec-C ₄ H ₉	1	
	6.49	CH ₃	t-C ₄ H ₉	1	
45	6.50	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	1	
	6.51	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	1	
	6.52	CH ₂ CH ₃	CH ₃	1	
	6.53	CH ₂ CH ₃	n-C ₃ H ₇	1	
	6.54	CH ₂ CH ₃	i-C ₃ H ₇	1	
50	6.55	CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	1	
	6.56	CH ₂ CH ₃	i-C ₄ H ₉	1	
	6.57	H	pNO ₂ C ₆ H ₅	0	
	6.58	H	CH ₃	0	
55	6.59	H	CH ₃ CH ₂	0	
	6.60	H	Cyclo-C ₅ H ₉	0	

60

65

ES 2 307 042 T3

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5					
6.61	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0		
6.62	H	CH ₂ C ₆ H ₅	0		
6.63	H	Cyclo-C ₆ H ₁₁	0		
6.64	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	0		
6.65	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0		
10					
6.66	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	0		
6.67	H	CH(CH ₃) ₂	0		
6.68	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	0		
6.69	H	CH ₂ CH=CH ₂	0		
15					
6.70	H		0		
6.71	H	CH ₂ CH ₂ OH	0		
6.72	H	CH(CH ₃)CH(OCH ₃) ₂	0		
20					
6.73	H	Cyclopropyl	0		
6.74	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	0		
6.75	H	CH ₂ CH(OCH ₃) ₂	0		
6.76		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	0		
6.77	H	CH ₂ CH ₂ F	0		
25					
6.78	H	CH ₂ CF ₃	0		
6.79	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0		
6.80	H	OCH ₃	0		
6.81	H	1-naphthyl	0		
30					
6.82	H		0		
6.83	H		0		
35					
6.84	CH ₂ CH ₂ OH		0		
6.85	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	0		
40					
6.86		CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	0		
6.87	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	0		
6.88	H	CH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂	0		
6.89	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂	0		
45					
6.90		CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	0		
6.91	H		0		
50					
6.92	H		0		
55					
6.93	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	0		
6.94	H	CH ₂ C≡CH	0		
6.95	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ Cl	0		

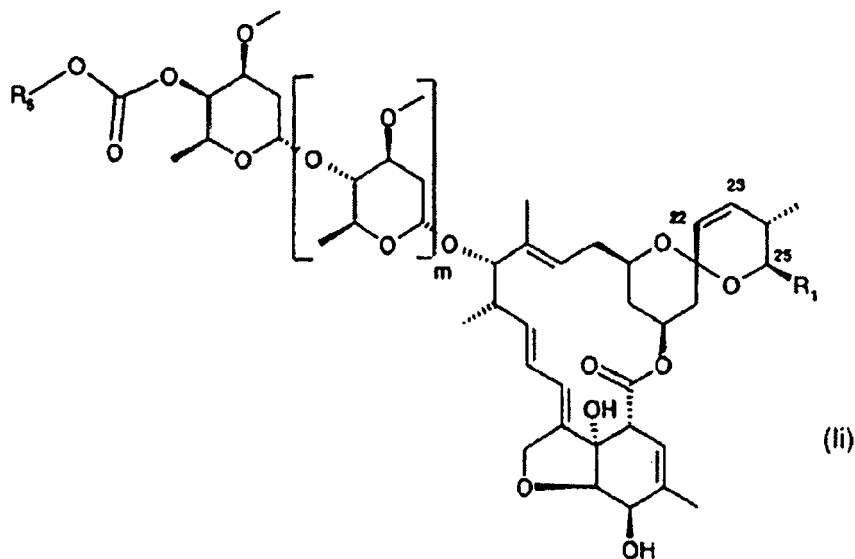
60

65

No.	R ₃	R ₄	m	Tiempo de retención (min)	
				B1a	B1b
5	6.96	H	CH ₂ CH ₂ N ⁺ Me ₃ J ⁻	0	
	6.97	H	H	0	
	6.98	CH ₃	CH ₃	0	
	6.99	CH ₃	CH ₂ CH ₃	0	
10	6.100	CH ₃	n-C ₃ H ₇	0	
	6.101	CH ₃	l-C ₃ H ₇	0	
	6.102	CH ₃	n-C ₄ H ₉	0	
	6.103	CH ₃	l-C ₄ H ₉	0	
15	6.104	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	0	
	6.105	CH ₃	t-C ₄ H ₉	0	
	6.106	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	0	
	6.107	CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	0	
20	6.108	CH ₂ CH ₃	CH ₃	0	
	6.109	CH ₂ CH ₃	n-C ₃ H ₇	0	
	6.110	CH ₂ CH ₃	l-C ₃ H ₇	0	
	6.111	CH ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	0	
25	6.112	CH ₂ CH ₃	l-C ₄ H ₉	0	

TABLA 7

Compuestos de fórmula



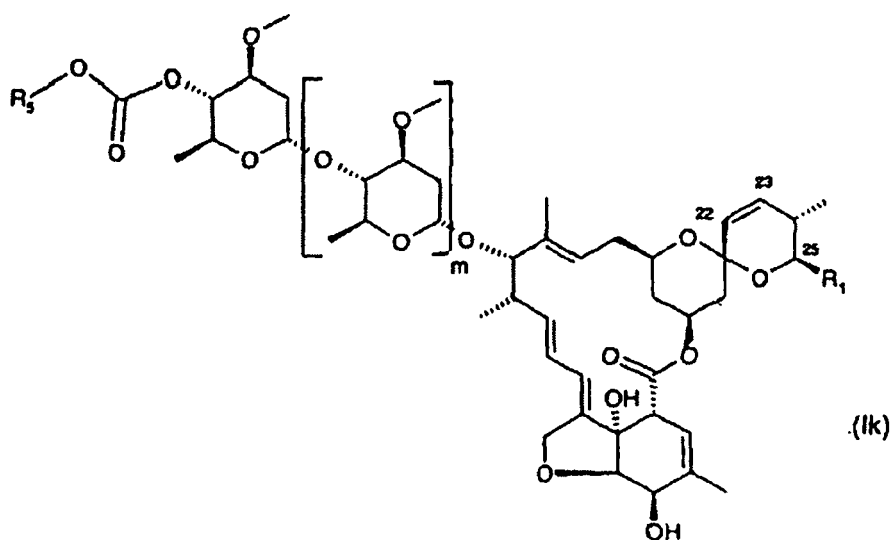
en dónde R₁ es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
60	7.1	CH ₃	0	8.2
	7.2	CH ₃ CH ₂	0	
	7.3	Cyclo-C ₃ H ₉	0	
	7.4	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0	
65	7.5	CH ₂ C ₆ H ₅	0	

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
7.6	Cyclo-C ₆ C ₁₁	0		
7.7	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	0		
7.8	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0		
7.9	ClCH ₂ CH ₂	0		
7.10	CH ₃	1	10.1	9.5
7.11	CH ₃ CH ₂	1		
7.12	Cyclo-C ₅ H ₉	1		
7.13	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1		
7.14	CH ₂ C ₆ H ₅	1		
7.15	Cyclo-C ₆ C ₁₁	1		
7.16	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1		
7.17	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1		
7.18	ClCH ₂ CH ₂	1	11.0	10.4
7.19	CH ₂ OCH ₃	1	12.7	12.2
7.20	CH ₂ OCH ₃	0	11.3	10.6

TABLA 8

Compuestos de fórmula

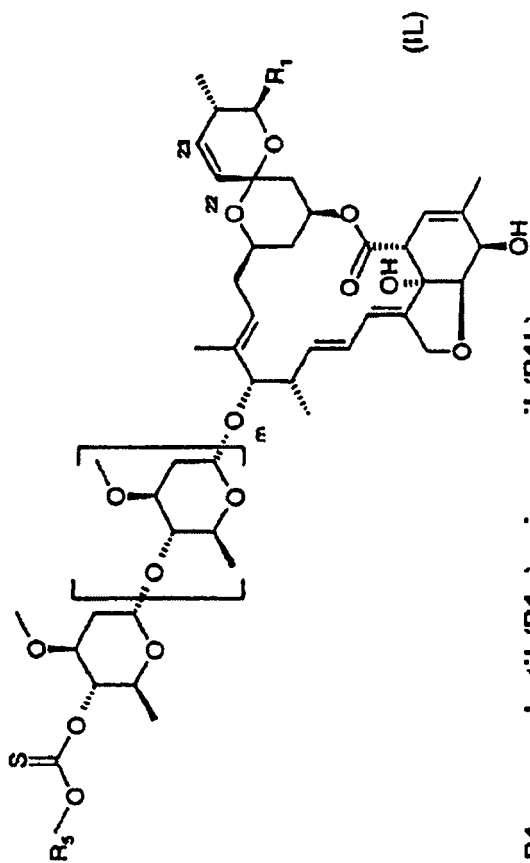


en dónde R₁ es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

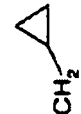
No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
8.1	CH ₃	1	10.3	9.6
8.2	ClCH ₂ CH ₂	1	11.4	10.8
8.3	CH ₂ CH=CH ₂	1	11.41	
8.4	CH ₃	0	8.9	
8.5	CH ₂ CH=CH ₂	0	10.2	9.6
8.6	CH ₃ CH ₂	1		
8.7	Cyclo-C ₅ H ₉	1		
8.8	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1		
8.9	CH ₂ C ₆ H ₅	1		
8.10	Cyclo-C ₆ C ₁₁	1		
8.11	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1		
8.12	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1		
8.13	CH ₂ OCH ₃	1	13.0	12.6
8.14	CH ₂ OCH ₃	0	11.9	11.2

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

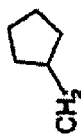
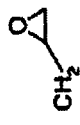
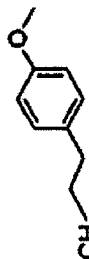



Tabla 9 Compuestos de fórmula



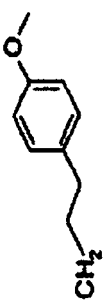
en donde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
9.1	CH ₂ CH ₂ N ₃	0	12.8	12.3
9.2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	11.9	
9.3	CH ₂ CH ₂	0	11.5	11.0
9.4	CH ₃	0	10.9	10.2
9.5	CH ₂ CH ₂ CF ₃	0	12.9	12.4
9.6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0	12.6	
9.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	0	12.1	
9.8	CH ₂ CF ₃	0	11.4	
9.9	(CH ₂) ₂ (CF ₂) ₃ CF ₃	0	13.0	
9.10		0	11.7	

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

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
9.11		0	13.3	12.7
9.12		0	10.4	
9.13		0	12.4	11.9
9.14	-CH ₂ -C≡C-CH ₃	0	11.8	11.1
9.15	CH ₂ CH ₂ N ₃	1		
9.16	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1		
9.17	CH ₂ CH ₂	1		
9.18	CH ₃	1		
9.19	CH ₂ CH ₂ CF ₃	1		
9.20	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1		
9.21	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	1		
9.22	CH ₂ CF ₃	1		
9.23	(CH ₂) ₂ (CF ₂) ₃ CF ₃	1		
9.24		1		
9.25		1		
9.26		1		

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

No.	R ₅	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
9.27		m	
9.28	<chem>-CH2-C#C-CH3</chem>	1	1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

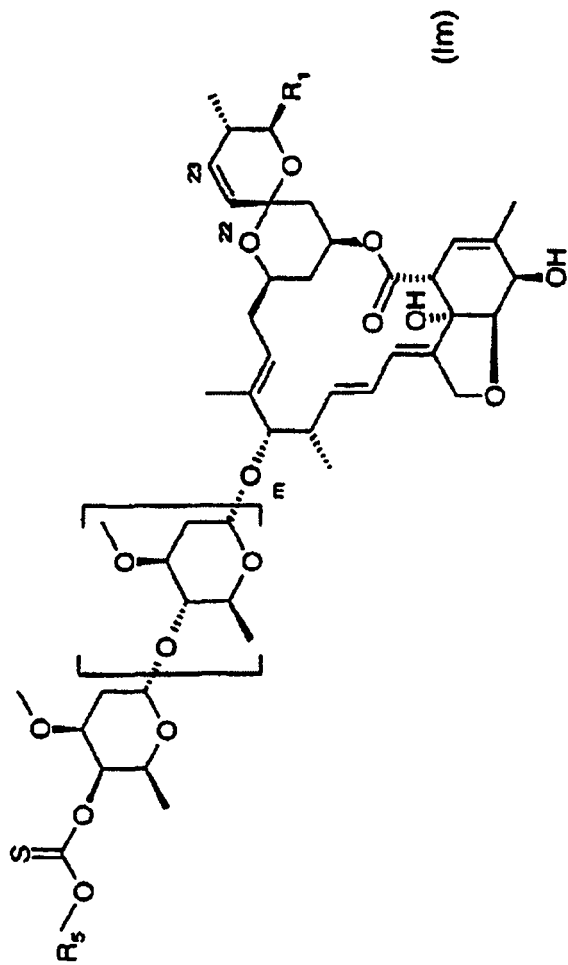
50

55

60

65

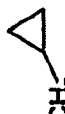
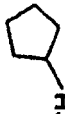
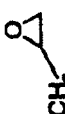
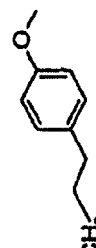


Tabla 10: Compuestos de fórmula



en donde R1 es sec-butil (B1a) o isopropil (B1b)

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
10.1	CH ₂ CH ₂ N ₃	0		
10.2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0		
10.3	CH ₂ CH ₂	0		
10.4	CH ₃	0		
10.5	CH ₂ CH ₂ CF ₃	0		
10.6	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0		
10.7	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	0		
10.8	CH ₂ CF ₃	0		
10.9	(CH ₂) ₂ (CF ₂) ₃ CF ₃	0		

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

No.	R ₅	m	Tiempo de retención (min)	
			B1a	B1b
10.10		0		
10.11		0		
10.12		0		
10.13		0		
10.14	-CH ₂ -C≡C-CH ₃	0		
10.15	CH ₂ CH ₂ N ₃	1		
10.16	CH ₂ CH ₂ CH ₃	1		
10.17	CH ₂ CH ₂	1		
10.18	CH ₃	1		
10.19	CH ₂ CH ₂ CF ₃	1		
10.20	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1		
10.21	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₃	1		
10.22	CH ₂ CF ₃	1		
10.23	(CH ₂) ₂ (CF ₂) ₃ CF ₃	1		
10.24		1		
10.25		1		

5

10

15

20

25

30

35

40

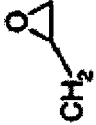
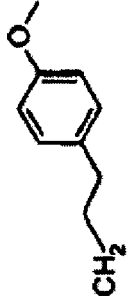
45

50

55

60

65

No.	R ₅	Tiempo de retención (min)	
		B1a	B1b
10.26		m	
10.27		1	
10.28	-CH ₂ -C≡C-CH ₃	1	

ES 2 307 042 T3

- Tabla 11: Compuestos de fórmula (1c), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 1.1 a 1.92 de la Tabla 1.
- 5 Tabla 12: Compuestos de fórmula (1c), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 1.1 a 1.92 de la Tabla 1.
- Tabla 13: Compuestos de fórmula (1d), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 2.1 a 2.89 de la Tabla 2.
- 10 Tabla 14: Compuestos de fórmula (1d), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 2.1 a 2.89 de la Tabla 2.
- Tabla 15: Compuestos de fórmula (1e), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 3.1 a 3.86 de la Tabla 3.
- 15 Tabla 16: Compuestos de fórmula (1e), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 3.1 a 3.86 de la Tabla 3.
- Tabla 17: Compuestos de fórmula (1f), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 4.1 a 4.79 de la Tabla 4.
- 20 Tabla 18: Compuestos de fórmula (1f), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de los sustituyentes R_3 y R_4 para cada compuesto corresponde a una línea de 4.1 a 4.79 de la Tabla 4.
- 25 Tabla 19: Compuestos de fórmula (1g), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de los sustituyentes R_3 , R_4 y m para cada compuesto corresponden a una línea de 5.1 a 5.136 de la Tabla 5.
- Tabla 20: Compuestos de fórmula (1g), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de los sustituyentes R_3 , R_4 y m para cada compuesto corresponden a una línea de 5.1 a 5.136 de la Tabla 5.
- 30 Tabla 21: Compuestos de fórmula (1h), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de R_3 , R_4 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 6.1 a 6.112 de la Tabla 6.
- Tabla 22: Compuestos de fórmula (1h), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_3 , R_4 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 6.1 a 6.112 de la Tabla 6.
- 35 Tabla 23: Compuestos de fórmula (1i), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 7.1 a 7.20 de la Tabla 7.
- 40 Tabla 24: Compuestos de fórmula (1i), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 7.1 a 7.20 de la Tabla 7.
- Tabla 25: Compuestos de fórmula (1k), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 8.1 a 8.14 de la Tabla 8.
- 45 Tabla 26: Compuestos de fórmula (1k), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 8.1 a 8.14 de la Tabla 8.
- Tabla 27: Compuestos de fórmula (1L), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 9.1 a 9.28 de la Tabla 9.
- 50 Tabla 28: Compuestos de fórmula (1L), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 9.1 a 9.28 de la Tabla 9.
- 55 Tabla 29: Compuestos de fórmula (1m), en donde R_1 es ciclohexil y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 10.1 a 10.28 de la Tabla 10.
- Tabla 30: Compuestos de fórmula (1m), en donde R_1 es 1-metil-butilo y la combinación de R_5 y m para cada compuesto corresponde a una línea de 10.1 a 10.28 de la Tabla 10.
- 60

ES 2 307 042 T3

Ejemplos de formulación para utilizar en la protección de cultivos (% = porcentaje en peso)

Ejemplo F1

5 *Concentrado emulsionable*

	a)	b)	c)
10 Compuesto Activo	25%	40%	50%
Dodecibencenosulfonato de calcio	5%	8%	6%
15 Aceite de ricino polietilenglicoléter (36 mol de EO)	5%	-	-
Tributilfenol polietilenglicoléter (30 mol de EO)	-	12%	4%
Ciclohexanona	-	15%	20%
20 Mezcla de Xileno	65%	25%	20%

La mezcla del compuesto activo finamente molida y aditivos da un concentrado para emulsión que, mediante dilución con agua, proporciona emulsiones de la concentración deseada.

25 Ejemplo F2

Soluciones

	a)	b)	c)	d)
30 Compuesto activo	80%	10%	5%	95%
35 Etilenglicolmonometiléter	-	20%	-	-
Polietilenglicol (PM 400)	-	70%	-	-
40 N-metilpirrolid-2-ona	20%	-	-	-
Acelte epoxídico de coco	-	-	1%	-
Hidrocarburo alifático (int. ebullición: 160-190*)	-	-	94%	5%

45 La mezcla del compuesto activo finamente molida y aditivos da una solución adecuada para utilizar en forma de microgotas.

50 Ejemplo F3

Gránulos

	a)	b)	c)	d)
55 Compuesto activo	5%	10%	8%	21%
Caolín	94%	-	79%	54%
60 Ác. silícico finam. div.	1%	-	13%	7%
Attapulguita	-	90%	-	18%

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

ES 2 307 042 T3

Ejemplo F4

Polvo humectante

5

	a)	b)	c)
Compuesto activo	25%	50%	75%
Lignosulfonato de sodio	5%	5%	-
Lauril sulfato sódico	3%	-	5%
Diisobutilnaftalensulfonato de sodio	-	6%	10%
Octilfenol polietilenglicoléter (7-8 mol de EO)	-	2%	-
Ác. silícico finamente dividido	5%	10%	10%
Caolín	62%	27%	-

10

15

20

25 El compuesto activo y aditivos se mezclan y la mezcla se tritura en un molino adecuado. Esto da polvos humectantes que pueden disolverse con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

Ejemplo F5

Concentrado emulsionable

30

Compuesto activo	10%
Octilfenol polietilenglicoléter (4-5 mol de EO)	3%
Dodecylbencenosulfonato de calcio	3%
Aceite de ricino polietilenglicoléter (36 mol of EO)	4%
Ciclohexanona	30%
Mezcla de xileno	50%

35

40

45

La mezcla del compuesto activo finamente molida y aditivos da un concentrado para emulsión que, mediante dilución con agua, proporciona emulsiones de la concentración deseada.

50

Ejemplo F6

Gránulos de extrusión

55

Compuesto activo	10%
Lignosulfonato de sodio	2%
Carboximetilcelulosa	1%
Caolín	87%

60

65

El compuesto activo y aditivos se mezclan, la mezcla se tritura, se humidifica con agua, se extrusiona y se granula, y los gránulos se secan en una corriente de aire.

ES 2 307 042 T3

Ejemplo F7

Gránulos revestidos

5

Compuesto activo	3%
Polietilenglicol (PM200)	3%
Caolín	94%

10

En un mezclador, el compuesto activo finamente molido se aplica de manera uniforme al Caolín que se ha humedificado con polietilenglicol. Esto proporciona gránulos revestidos libres de polvo.

15

Ejemplo F8

Concentrado para suspensión

20

Compuesto activo	40%
Etilenglicol	10%
Nonilfenol polietilenglicoléter (15 mol de EO)	6%
Lignosulfonato de sodio	10%
Carboximetilcelulosa	1%
Solución acuosa de formaldehído (37%)	0,2%
Emulsión acuosa en aceite de silicona (75%)	0,8%
Agua	32%

25

30

35

La mezcla del compuesto activo finamente molida y aditivos da un concentrado para suspensión que, mediante dilución con agua, proporciona suspensiones de la concentración deseada.

40

Ejemplos biológicos

Ejemplo B1

45

Actividad contra Spodoptera littoralis

50

Se pulverizaron plantas de semillas de soja jóvenes con un líquido para pulverización de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo y, después de secar el revestimiento pulverizado, se poblaron con 10 gusanos del primer estadio de *Spodoptera littoralis* y se introdujeron en un contenedor de plástico. Tres días más tarde, se determinó la reducción en porcentaje de la población y la reducción en porcentaje del daño alimenticio (% actividad) por comparación del número de gusanos muertos y del daño alimenticio entre las plantas tratadas y las no tratadas.

55

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad. Así, en particular, los números de los compuestos 1.1, 1.4, 1.22, 1.31, 1.41, 1.44, 1.46, 2.2, 2.3, 2.26, 2.27, 3.5, 3.10, 3.17, 4.2, 4.17, 5.2, 5.105, 9.3 y 9.4 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

60

Ejemplo B2

Actividad contra Spodoptera littoralis, sistémica

65

Se colocaron plantones de maíz en la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de 6 días, las hojas se cortaron, se situaron en un papel de filtro húmedo en una placa Petri y se poblaron con 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* del estadio L1. 4 días más tarde, se determinó la reducción de la población en porcentaje (% actividad) por comparación del número de gusanos muertos entre las plantas tratadas y no tratadas.

ES 2 307 042 T3

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad. Así, en particular, los números de compuestos 1.22, 1.31, 1.41, 1.46, 5.105 y 8.4, 9.4 proporcionaron una reducción de la población de la plaga de más del 80%.

5

Ejemplo B3

Actividad contra Heliothis virescens

10 Se colocaron 35 huevos adultos de 0- a 24-horas de *Heliothis virescens* sobre un papel de filtro en una caja Petri con una capa de alimento sintético. A continuación, se pipeteó 0,8 ml de la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm del compuesto activo sobre los papeles de filtro. Se llevó a cabo la evaluación después de 6 días. La reducción en la población en porcentaje (% actividad) se determinó por comparación con el número de huevos y larvas muertas en los papeles de filtro tratados y no tratados.

15

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad. Así, en particular, los números de los compuestos 1.30, 3.2, 3.4, 3.5, 3.9, 3.10, 3.17, 4.2, 4.11, 9.4 y 9.10 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

20

Ejemplo B4

Actividad contra gusanos de Plutella xylostella

25 Se pulverizaron plantas de coles jóvenes con un líquido para pulverización de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm de compuesto activo. Después de secar el revestimiento pulverizado, las plantas de coles se poblaron con 10 gusanos del primer estadio de *Plutella xylostella* y se introdujeron en un contenedor de plástico. Se llevó a cabo la evaluación después de 3 días. Se determinó la reducción en la población en porcentaje y la reducción en porcentaje del daño alimenticio (% actividad) por comparación del número de gusanos muertos y del daño alimenticio en las plantas tratadas y no tratadas.

30

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad contra *Plutella xylostella*. Así, en particular, los números de los compuestos 1.1, 1.15, 1.23, 1.26, 1.42, 2.10, 2.11, 2.14, 2.15, 2.66, 3.3, 3.13, 4.5, 4.9, 7.1 y 9.4 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

35

Ejemplo B5

Actividad contra Frankliniella occidentalis

40

En cajas Petri, se colocaron cajas de hojas de judías sobre agar y se pulverizaron con la solución de ensayo que comprende 12,5 ppm del compuesto activo, en una cámara de pulverización. A continuación, las hojas se poblaron con una población mezclada de *Frankliniella occidentalis*. Se llevó a cabo la evaluación después de 10 días. Se determinó la reducción en porcentaje (% actividad) por comparación en la población en las hojas tratadas con ello respecto las hojas no tratadas.

45

En particular, los números de los compuestos 1.1, 1.24, 1.40, 2.14, 2.3, 2.11, 2.15, 2.17, 2.66, 3.21, 4.17, 5.2, 5.9, 8.5, 9.4 y 9.6 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

50

Ejemplo B6

Actividad contra Diabrotica balteata

55 Se pulverizaron plantas de maíz con un líquido para pulverización de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm del compuesto activo y, después de secar el revestimiento pulverizado, se poblaron con 10 larvas del segundo estadio de la *Diabrotica balteata* y, a continuación, se introdujeron en un recipiente de plástico. Después de 6 días, se determinó la reducción de la población en porcentaje (% actividad) por comparación de las larvas muertas entre las plantas tratadas y no tratadas.

60

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad. Así, en particular, los números de los compuestos 1.1, 1.4, 1.21, 1.22, 1.26, 1.45, 1.56, 2.10, 2.14, 3.1, 3.12, 5.10, 7.1 y 8.5 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

65

Ejemplo B7

Actividad contra Tetranychus urticae

5 Se poblaron plantas de judías jóvenes con una población mezclada de *Tetranychus urticae* y, después de 1 día, se pulverizaron con un líquido para pulverización de una emulsión acuosa que comprende 12,5 ppm del compuesto activo, se incubaron a 25°C durante 6 días y, a continuación, se evaluó. Se determinó la reducción de la población en porcentaje (% actividad) por comparación entre el número de huevos, larvas y adultos muertos en las plantas tratadas y no tratadas.

10

En este ensayo, los compuestos de las tablas mostraron buena actividad. Así, en particular, los números de los compuestos 1.1, 1.2, 1.17, 1.18, 1.33, 1.38, 1.47, 2.66, 3.6, 3.7, 3.21, 4.2, 5.2, 5.13, 7.10, 8.5 y 9.7 proporcionaron una reducción en la población de la plaga de más del 80%.

15

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se muestra únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha tenido una gran precaución a la hora de recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina cualquier responsabilidad al respecto.

20

Documentos de la patente citados en la descripción

- EP 0001688 A, Merck & Co. Inc. [0011]

25

Bibliografía de la patente no citada en la descripción

- MROZIK *et al. J. Med. Chem.*, 1982, vol. 25, 658-663 [0010]

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto de fórmula

5

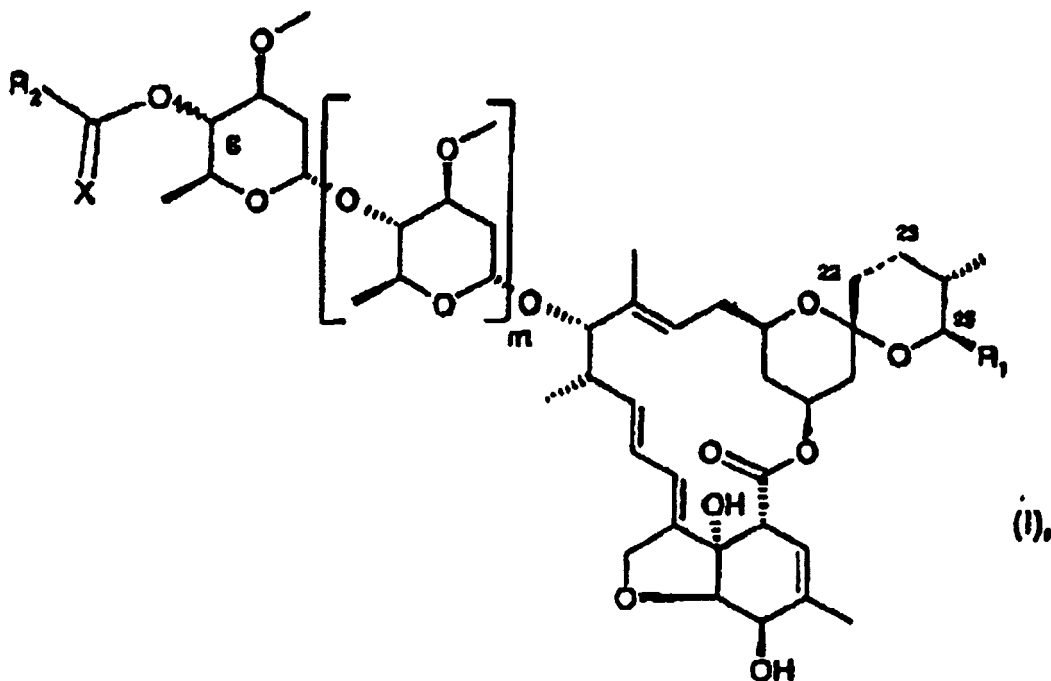
10

15

20

25

30



donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es de un único enlace o enlace doble;

35

m es 0 ó 1;

R₁ es alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₂-C₈, o alquenilo C₂-C₁₂, y o bien

40

(A) R₂ es -N(R₃)R₄, y

(1) X es oxígeno, donde

45

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

50

R₄ es alquilo C₁-C₁₂ mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta pentasustituido, NH₂, NH-alquilo C₁-C₁₂, N(alquilo C₁-C₁₂)₂, alquilo C₁-C₆-N(alquilo C₁-C₁₂)₂, -alquilo C₁-C₆-N+(alquilo C₁-C₁₂)₃, SO₂NH₂, SO₂NHC₆H₅, SO₂fenil, SO₂bencil, OH, -O-alquilo C₁-C₁₂, -o-alquenilo C₁-C₁₂ o -O-alquinilo C₁-C₁₂; o

55

(2) X es S, donde

60

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

65

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta pentasustituido, NH₂, NH-alquilo C₁-C₁₂, N(alquilo C₁-C₁₂)₂, SO₂NH₂, SO₂NHC₆H₅, SO₂ fenilo, SO₂ bencilo, OH o -O-alquilo C₁-C₁₂; o

ES 2 307 042 T3

(3) X es O ó S, donde R₃ y R₄ conjuntamente son un alquileo de tres a siete miembros o un puente alquileo de cuatro a siete miembros, en el que un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, S, C=O o NR₆; o

(B) R₂ es OR₅ y X es O ó S, donde R₅ es alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, -aquenilo-C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido,

en el cual los sustituyentes alquilo-, alquenilo-, alquinilo-, alquenileno-, alquencileno-, heterociclilo-, arilo- y cicloalquilradicales mencionados como R₃, R₄ y R₅ se seleccionan entre el grupo que consiste en OH, halógeno, halo-alquilo-C₁-C₂, CN, SCN, NO₂, alquinilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; norbornilenilo; cicloaquenilo-C₃-C₈ que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo-C₃-C₈, alcoxi-C₁-C₁₂, alcoxi-C₁-C₁₂-alcoxi-C₁-C₁₂, cicloalcoxi-C₃-C₈, alquiltio-C₁-C₁₂, cicloalquiltio-C₃-C₆, haloalquiltio-C₁-C₁₂, alquilsulfinilo-C₁-C₁₂, cicloalquilsulfinilo-C₃-C₆, haloalquilsulfinilo-C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfinilo-C₃-C₈, alquilsulfinilo-C₁-C₁₂, cicloalquilsulfinilo-C₃-C₈, haloalquilsulfinilo-C₁-C₁₂, halocicloalquilsulfinilo-C₃-C₈, alquinilo-C₂-C₆, alquinilo-C₂-C₆, -N(R₆)₂, en donde los dos R₆ son independientes el uno del otro, -C(=O)R₇, -O-C(=O)R₈, -NHC(=O)R₇, -S-C(=S)R₈, -P(=O)(O-alquilo C₁-C₆)₂, -S(=O)₂R₁₁; -NH-S(=O)₂R₁₁, -OC(=O)-alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₁₁; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi, ariltio, benciltio, heterocicliltio; y también arilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi, ariltio, benciltio o heterocicliltio que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta penta sustituidos por los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, haloalquiltio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, metilendioxi, -C(=O)R₇, -O-C(=O)-R₈, -NH-C(=O)R₈, -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro, alquilsulfinilo C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfinilo C₁-C₆, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₆ y halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈:

R₆ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, fenilo, bencilo, -C(=O)R₇, o -CH₂-C(=O)-R₇;

R₇ es H, OH, SH, -N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; alquilo C₁-C₂₄, alquenilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₁₂, alqueniloxi C₂-C₆, alquiniloxi C₂-C₈, NH-alquilo C₁-C₆-C(=O)R₉, -N(alquilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆-C(=O)-R₉, -O-alquilo C₁-C₂-C(=O)-R₉, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterocicliloxi; o arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi o heterocicliloxi, que están no sustituidos o mono sustituidos hasta tri sustituidos en el anillo independientemente el uno del otro por halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R₈ es H, alquilo C₁-C₂₄, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; -alquilo C₁-C₆-C(=O)R₁₀, -alquilo C₁-C₈-S(=O)₂R₉, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo que, en función de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta tri sustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂;

R₉ es H, OH, alquilo C₁-C₂₄ que está opcionalmente sustituido con OH, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆; alquenilo C₁-C₁₂, alquinilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₅-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alqueniloxi C₂-C₈, arilo, ariloxi, benciloxi, heterociclilo, heterocicliloxi o -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro;

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ y ciano; -cicloalquilo C₁-C₈, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo, que, dependiendo de las posibilidades de sustitución del anillo, son mono sustituido a tri sustituido por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂; o,

si es apropiado, un isómero E/Z, mezcla de isómero E/Z y/o un tautómero de éstos, en cada caso en forma libre o en forma de sal; para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata*.

2. Utilización según la reivindicación 1, donde R₁ es isopropilo o sec-butilo o una mezcla de los mismos.

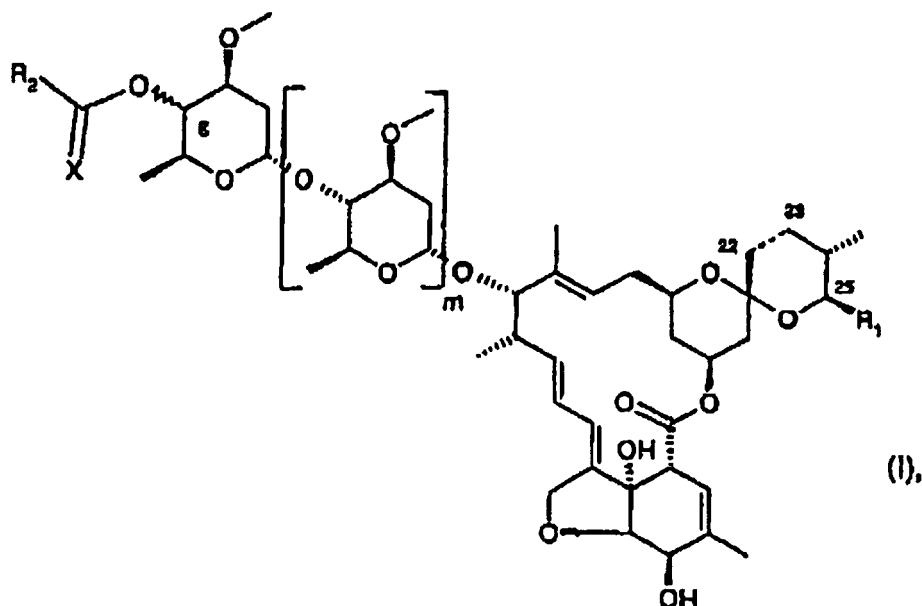
3. Procedimiento para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata* que comprende la aplicación de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha descrito en la reivindicación 1 y por lo menos un auxiliar a las plagas o sus hábitats.

4. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido en la reivindicación 1 para la preparación de una composición para el control de especies de plagas seleccionadas entre *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens*, *Plutella xylostera* caterpillars, *Frankliniella occidentalis* y *Diabrotica balteata*.

5. Procedimiento según la reivindicación 3 para la protección de material de propagación de plantas donde se trata el material de propagación o la localización donde el material de propagación se ha plantado.

6. Material de propagación de plantas tratado de acuerdo con el procedimiento definido en la reivindicación 5.

7. Compuesto de fórmula



donde el enlace entre los átomos de carbono 22 y 23 es de un sólo enlace o enlace doble;

m es 0 ó 1;

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

(A) R_2 es $-N(R_3)R_4$, y

(1) X es S, donde

R_3 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, arilo o heteroarilo, y

R_4 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, heterociclo no sustituido o mono sustituido hasta tri sustituido, arilo no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, NH_2 , NH -alquilo C_1 - C_{12} , N (alquilo C_1 - C_{12}) $_2$, SO_2NH_2 , $SO_2NHC_6H_5$, SO_2 fenilo, SO_2 bencilo, OH o $-O$ -alquilo C_1 - C_{12} ; o

(2) X es S, donde R_3 y R_4 conjuntamente son un alquileno de tres a siete miembros o un puente alquileno de cuatro a siete miembros, en el que un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O, S, $C=O$ o NR_6 ; o

(B) R_2 es OR_5 y X es S, donde R_5 es alquilo C_1 - C_{12} , alquilo C_1 - C_{12} mono sustituido hasta penta sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} no sustituido o mono sustituido hasta penta sustituido,

en el cual los sustituyentes alquilo-, alquenilo-, alquinilo-, alquenilo-, alquenileno-, heterociclilo-, arilo- y cicloalquilradicales mencionados como R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan entre el grupo que consiste en OH , halógeno, halo-alquilo- C_1 - C_2 , CN , SCN , NO_2 , alquinilo- C_2 - C_6 , cicloalquilo- C_3 - C_6 que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; norbornileno; cicloaquinilo- C_3 - C_6 que está no sustituido o sustituido por uno a tres grupos metilo; halocicloalquilo- C_3 - C_8 , alcoxi- C_1 - C_{12} , alcoxi- C_1 - C_{12} -alcolxi- C_1 - C_{12} , cicloalcoxi- C_3 - C_8 , alquiltio- C_1 - C_{12} , cicloalquiltio- C_3 - C_8 , haloalquiltio- C_1 - C_{12} , alquilsulfinilo- C_1 - C_{12} , cicloalquilsulfinilo- C_3 - C_8 , haloalquilsulfinilo- C_1 - C_{12} , halocicloalquilsulfinilo- C_3 - C_8 , alquilsulfonilo- C_1 - C_{12} , cicloalquilsulfonilo- C_3 - C_8 , haloalquilsulfonilo- C_1 - C_{12} , halocicloalquilsulfonilo- C_3 - C_8 .

ES 2 307 042 T3

lo-C₃-C₈, alqueniilo-C₂-C₈, alquinilo-C₂-C₈, -N(R₆)₂, en donde los dos R₆ son independientes el uno del otro, -C(=O)R₇, -O-C(=O)R₈, -NHC(=O)R₇, -S-C(=S)R₈, -P(=O)(O-alquilo C₁-C₆)₂, -S(=O)₂R₁₁; -NH-S(=O)₂R₁₁, -OC(=O)-alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₁₁; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociciloxi, ariltio, benciltio, heterociciltio; y también arilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociciloxi, ariltio, benciltio o heterociciltio que, dependiendo de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta penta sustituidos por los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₄-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂, haloalquiltio C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₅-alquilo C₁-C₆, dimetilamino-alcoxi C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenoxi, fenil-alquilo C₁-C₆, metilendioxi, -C(=O)R₇, -O-C(=O)-R₈, -NH-C(=O)R₈, -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro, alquilsulfinilo C₁-C₅, cicloalquilsulfinilo C₃-C₈, haloalquilsulfinilo C₁-C₅, halocicloalquilsulfinilo C₃-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈, cicloalquilsulfonilo C₃-C₈, haloalquilsulfonilo C₁-C₆ y halocicloalquilsulfonilo C₃-C₈:

R₆ es H, alquilo C₁-C₆, hidroxil alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, fenilo, bencilo, -C(=O)R₇, o -CH₂-C(=O)-R₇;

R₇ es H, OH, SH, -N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; alquilo C₁-C₂₄, alqueniilo C₂-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquiniilo C₂-C₈, NH-alquilo C₁-C₆-C(=O)R₉, -N(alquilo C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆-C(=O)-R₉, -O-alquilo C₁-C₂-C(=O) R₉, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉; arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi, heterociciloxi; o arilo, bencilo, heterociclilo, ariloxi, benciloxi o heterociciloxi, que están no sustituidos o mono sustituidos hasta tri sustituidos en el anillo independientemente el uno del otro por halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R₈ es H, alquilo C₁-C₂₄, haloalquilo C₁-C₁₂, hidroxialquilo C₁-C₁₂, alqueniilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, N(R₁₀)₂, en donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro; -alquilo C₁-C₆-C(=O)R₁₀, -alquilo C₁-C₆-S(=O)₂R₉, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo que, en función de las posibilidades de sustitución en el anillo, son mono sustituidos hasta tri sustituidos por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂;

R₉ es H, OH, alquilo C₁-C₂₄ que está opcionalmente sustituido con OH, o -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆; alqueniilo C₁-C₁₂, alquinilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₈, arilo, ariloxi, benciloxi, heterociclilo, heterociciloxi o -N(R₁₀)₂, donde los dos R₁₀ son independientes el uno del otro;

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁-C₆, hidroxil y ciano; -cicloalquilo C₁-C₈, arilo, bencilo, heterociclilo; o arilo, bencilo o heterociclilo, que, dependiendo de las posibilidades de sustitución del anillo, son mono sustituido a tri sustituido por sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en OH, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, alcoxi C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, alquiltio C₁-C₁₂ y haloalquiltio C₁-C₁₂; o,

si es apropiado, un isómero E/Z, mezcla de isómero E/Z y/o un tautómero de éstos, en cada caso en forma libre o en forma de sal.