

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 983**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/65 (2006.01)

C07D 213/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007** **E 07750607 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013** **EP 2079697**

54 Título: **Piridilsulfoximinas multisustituidas y su uso como insecticidas**

30 Prioridad:

08.11.2006 US 857611 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2013

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS 46268-1054, US

72 Inventor/es:

ZHU, YUANMING;
LOSO, MICHAEL R.;
NUGENT, BENJAMIN M.;
HUANG, JIM X. y
ROGERS, RICHARD B.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 414 983 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

Piridilsulfoximinas multisustituidas y su uso como insecticidas.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevas piridilsulfoximinas multisustituidas y a su uso para controlar insectos, en particular áfidos y otros insectos chupadores, así como también otros invertebrados.. Esta invención incluye asimismo nuevos procedimientos de síntesis para preparar los compuestos, composiciones plaguicidas que contienen los compuestos, y métodos de control de insectos utilizando los compuestos.

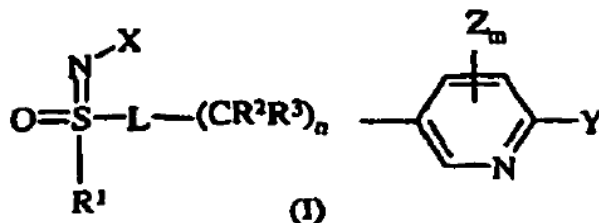
- 10 Existe la necesidad apremiante de nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los insecticidas actualmente en uso. Al menos 400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tales como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos, es bien conocido. Pero incluso se ha desarrollado resistencia a algunos de los insecticidas piretroides más modernos. Por consiguiente, existe la necesidad de insecticidas nuevos y, en particular, de compuestos que posean modos de acción nuevos o atípicos.

Antecedentes de la invención

- 15 La publicación de la solicitud de patente de EE.UU. 2005/0228027 A1 describe ciertos compuestos de sulfoximina que incluyen algunos que contienen grupos de piridina monosustituida y su uso para el control de insectos. Se ha descubierto ahora que sulfoximinas que llevan piridinas multisustituidas poseen actividad insecticida comparable o mejorada.

Descripción detallada de la invención

- 20 Esta invención se refiere a compuestos útiles para el control de insectos, en especial útiles para el control de áfidos y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

X representa CN, NO₂ ó COOR⁴, CONR⁵R⁶ o COR⁵;

- 25 Y representa halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, CN, NO₂, R¹S, R¹SO-, R¹SO₂-, COOR⁴ ó CONR⁵R⁶;

Z representa halógeno, azido, alquilo de C₁-C₄, , alcoxi de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄ , arilo o heteroarilo;

m representa un número entero desde 1 a 3;

- 30 L representa o bien un enlace sencillo o bien R¹, S y L tomados juntos, representan un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

R¹ representa alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquenilo de C₃-C₆, haloalquenilo de C₃-C₆, o alquinilo de C₃-C₆, ó -CH₂- en los casos en que R¹, S y L, tomados juntos, representen un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

- 35 R² y R³, independientemente, representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ (alcoxi de C₁-C₄), arilalquilo o heteroarilalquilo, o R², C y R³ tomados juntos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un átomo de O o N;

n representa un número entero desde 0 a 3; y

R⁴, R⁵ y R⁶, independientemente cada uno, representan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, arilo o heteroarilo.

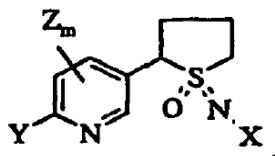
- 40 Los compuestos de fórmula (I) preferidos incluyen las clases siguientes

(1) Compuestos de fórmula (I) en la que Z es halógeno, lo más preferible monohalo (m = 1),

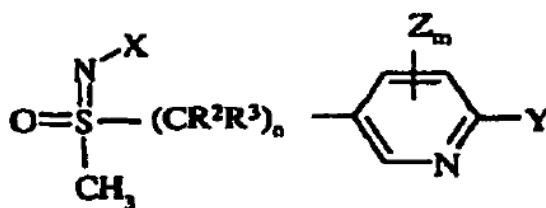
(2) Compuestos de fórmula (I) en la que X es NO₂ o CN, lo más preferible CN,

(3) Compuestos de fórmula (I) en la que R² y R³, independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄, lo más preferible hidrógeno, metilo o etilo,

5 (4) Compuestos de fórmula (I) en la que R¹, S y L tomados juntos, forman un anillo saturado de 5 miembros, y n es 0, es decir, que tienen la estructura



(5) Compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa CH₃ y L representa un enlace sencillo, es decir, que tienen la estructura



10 en la que n es un número entero desde 1 a-3, lo más preferible, n =1,

(6) Compuestos de fórmula (I) en la que Y representa halógeno o haloalquilo de C₁-C₂, lo más preferible Cl o CF₃,

Los expertos en la técnica podrán apreciar que los compuestos más preferidos son, generalmente, aquellos que comprenden combinaciones de las clases preferidas anteriores,

15 La invención proporciona también nuevos procedimientos de preparación de compuestos de fórmula (I), así como también nuevas composiciones y nuevos métodos de uso, que se describirán con detalle más adelante en esta memoria.

En todo este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todos los tantos por ciento son tantos por ciento en peso a menos que se establezca de otro modo o empleándose tantos por ciento en volumen para mezclas de disolventes que se usan para el proceso de elución en cromatografía en columna.

25 Los términos y expresiones "alquilo", "alqueno" y "alquino", así como también los términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio", "arilalquilo", "heteroarilalquilo" y "alquilsulfonilo", tal como se emplean en esta memoria, incluyen dentro de su alcance restos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Por tanto, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, *n*- o *i*-propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. A menos que se establezca específicamente de otro modo, cada uno puede estar sin sustituir o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, pero no limitados a ellos, entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo de C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo, con tal que los sustituyentes sean compatibles desde el punto de vista estérico y estén satisfechas las reglas del enlace químico y de la energía de tensión. El término "haloalquilo" y "haloalqueno" incluye grupos alquilo y alqueno sustituidos con desde uno hasta el número máximo posible de átomos de halógeno, 30 incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, siendo preferidos el flúor y el cloro. Los términos "alqueno" y "alquino" se entiende que incluyen uno o más enlaces insaturados.

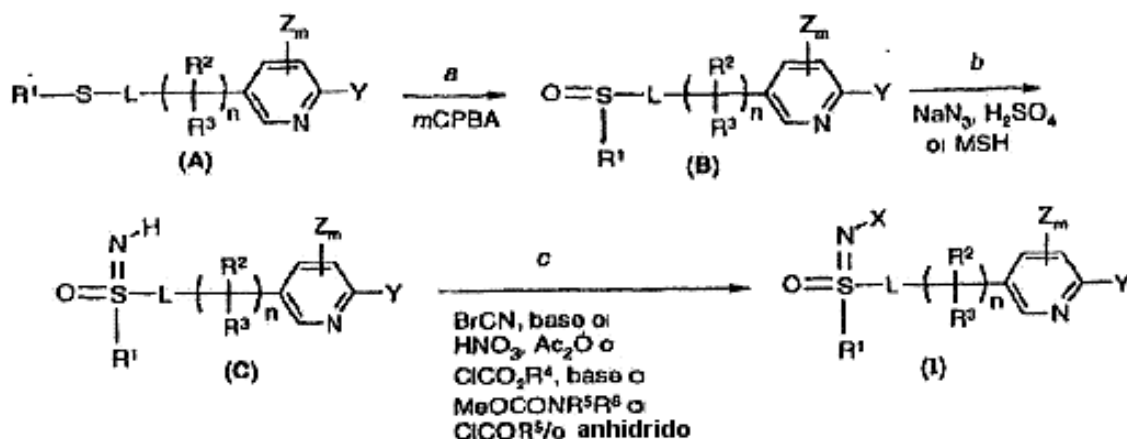
El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, a saber, N, O ó S; estos anillos heteroaromáticos pueden estar fusionados a otros sistemas aromáticos. Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado, alcoxi de C₁-C₆ halogenado, acilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, arilo, OC(O)alquilo de C₁-C₆, NHC(O)alquilo de C₁-C₆, C(O)OH, C(O)Oalquilo de C₁-C₆, C(O)NH₂, 40 C(O)NHalquilo de C₁-C₆, o C(O)N(alquil)₂ de C₁-C₆, con tal que los sustituyentes sean compatibles desde el punto de vista estérico y se satisfagan las reglas del enlace químico y de la energía de tensión.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereoisómeros y enantiómeros. Así pues, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales, y mezclas ópticamente activas. Los expertos

en la técnica podrán apreciar que uno de los estereoisómeros puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas pueden obtenerse mediante procedimientos de síntesis selectivos, mediante procedimientos de síntesis convencionales, usando materiales de partida resueltos o mediante procedimientos convencionales de resolución.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X, Y y Z son como ha definido anteriormente y L es un enlace sencillo, pueden ser preparados mediante los métodos ilustrados en el Esquema A:

Esquema A



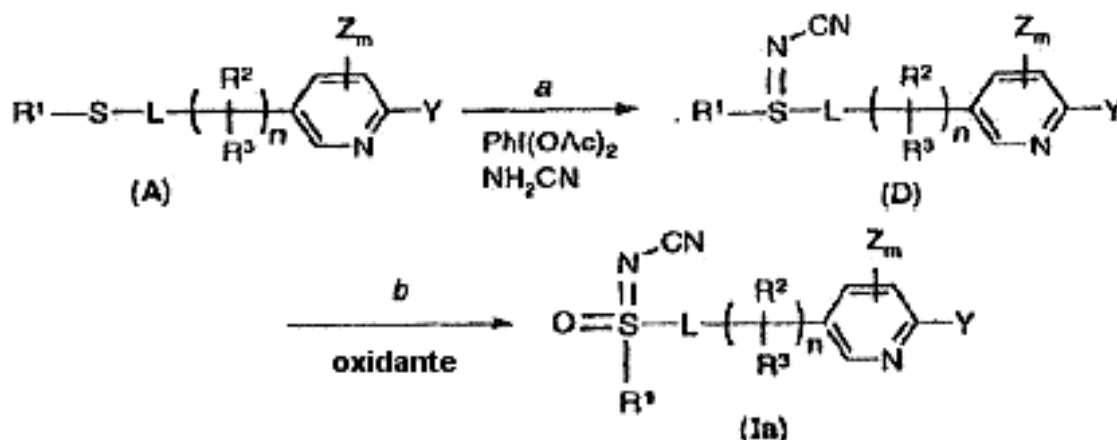
- 10 En la etapa a del Esquema A, el sulfuro de fórmula (A) es oxidado con el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico ($mCPBA$) en el seno de un disolvente polar, por debajo de $0^\circ C$, proporcionando el sulfóxido de fórmula (B). En la mayor parte de los casos, el diclorometano es el disolvente preferido para la oxidación.

- 15 En la etapa b del Esquema A, el sulfóxido (B) es iminado con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado, en el seno de un disolvente aprótico, con calentamiento, proporcionando la sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, el cloroformo es el disolvente preferido para esta reacción. La sulfoximina de fórmula (C) puede prepararse también a partir del sulfóxido (B) usando *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina (MSH) en el seno de un disolvente aprótico polar tal como el diclorometano.

- 20 En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) puede ser o bien cianado con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o nitrado con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético a temperatura moderadamente elevada, o bien carboxilado con cloroformiato de alquilo (R^4) en presencia de una base tal como la 4-dimetilaminopiridina (DMAP) proporcionando la sulfoximina *N*-sustituida (I). La base es necesaria para obtener una cianación y una carboxilación eficaz, siendo la base preferida para ello la DMAP, o trietilamina, o piridina, al tiempo que se emplea ácido sulfúrico como catalizador para obtener una reacción de nitración eficaz. La sulfoximina (C) puede ser acilada también con un cloruro de acilo o un anhídrido mixto, en presencia de una base o sin una base, o puede formar una estructura semejante a la de la urea por reacción con carbamato de metilo o etilo.

- 25 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que X representa CN y m, Y, R^1 , R^2 , R^3 , L y Z son como se ha definido anteriormente, pueden ser preparados mediante el método moderado y eficaz ilustrado en el Esquema B

Esquema B

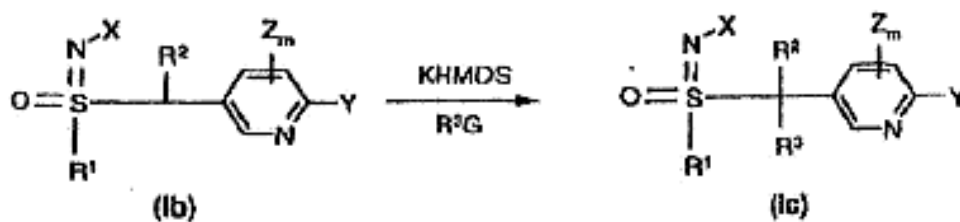


En la etapa a del Esquema B, el sulfuro (A) es oxidado con yodobenceno diacetato en presencia de cianamida, a 0°C, dando la sulfilimina (D). La reacción puede ser llevada a cabo en el seno de un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano (THF) o diclorometano.

En la etapa b del Esquema B, la sulfilimina (D) es oxidada con *m*CPBA en el seno de un disolvente tal como una mezcla de etanol o acetonitrilo y agua para aumentar la solubilidad de la sulfilimina empleada como material de partida y la base empleada. La sulfilimina (D) puede ser oxidada también con una solución acuosa de peryodato sódico o potásico en presencia de tricloruro de rutenio hidratado como catalizador o de un catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser un disolvente aprótico polar tal como diclorometano, cloroformo o acetonitrilo.

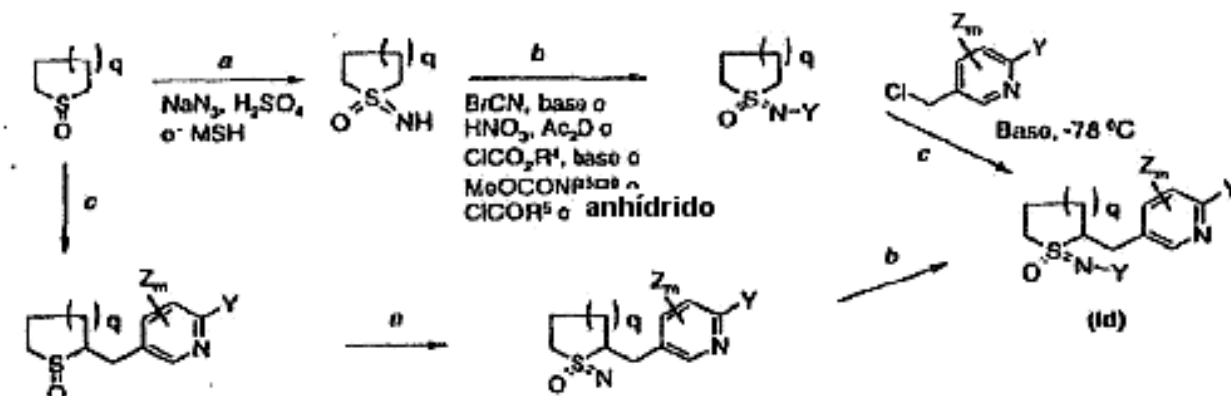
El carbono en posición α de la sulfoximina *N*-sustituida de fórmula (Ib), en la que $n = 1$, L es un enlace sencillo y el átomo de carbono adyacente a la función de la sulfoximina *N*-sustituida está o bien monosustituido ($R^2 \neq H$), o bien sin sustituir (cuando $R^2 = H$), puede ser sometido a alquilación o halogenado posteriormente (R^3) en presencia de una base tal como hexametildisilamida potásica (KHMDs) o butil-litio (BuLi) dando sulfoximas *N*-sustituidas de fórmula (Ic) en la que $n = 1$, L es un enlace sencillo, y R^1 , R^2 , X, Y, Z y el número entero "m" son como se ha definido anteriormente, ilustrado en el Esquema C. En este esquema, G es un grupo eliminable apropiado. Los grupos eliminables apropiados son yoduro ($R^3 = \text{alquilo}$), bencenosulfonimidilo ($R^3 = F$), pentacloroetilo ($R^3 = Cl$), y bromotetracloroetilo ($R^3 = Br$).

Esquema C



Los compuestos de sulfoximina de fórmula (Id) en la que R^1 , S y L, tomados juntos, forman un anillo saturado de 4, 5 ó 6 miembros, y $n = 1$, pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en el Esquema D, en el que m, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente, y q es 0, 1 ó 2.

Esquema D



En la etapa a del Esquema D, que es similar a la etapa b del Esquema A, el sulfóxido es iminado con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado, o con *O*-metilsulfonilhidroxilamina en el seno de un disolvente aprótico polar, proporcionando la sulfoximina. Los disolventes preferidos son el cloroformo o el diclorometano.

En la etapa b del Esquema D, similar a la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina o bien puede ser cianatado con bromuro de cianógeno, o bien puede ser nitrado con ácido nítrico seguido de tratamiento con anhídrido acético en condiciones de reflujo, o puede ser carboxilado con cloroformiato de metilo para proporcionar sulfoximina cíclica *N*-sustituida. Se necesita una base para realizar una cianación y una carboxilación eficaces y la base preferida es DMAP, al tiempo que se emplea ácido sulfúrico como catalizador para obtener una reacción de nitración eficaz. La sulfoximina cíclica puede ser acilada también con un cloruro de acilo o un anhídrido (mixto) en presencia de una base o sin una base, o puede formar una estructura semejante a la de la urea por reacción con carbamato de metilo o etilo en condiciones ácidas.

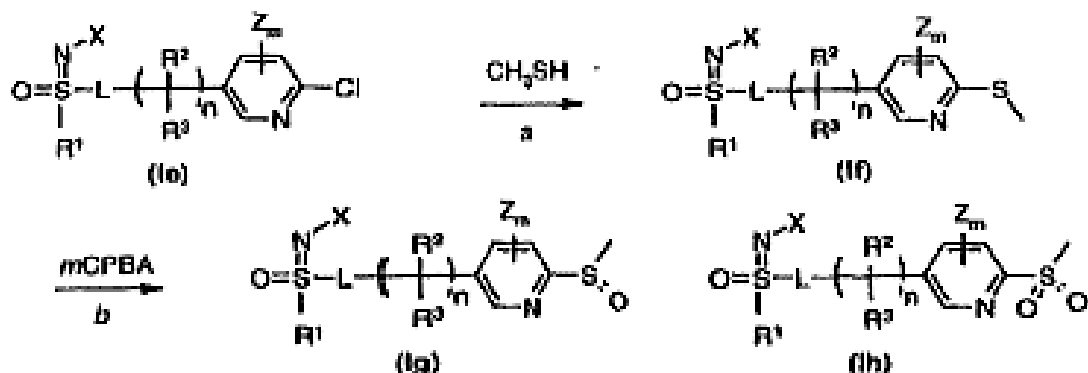
En la etapa c del Esquema D, el átomo de carbono en posición α de la sulfoximina *N*-sustituida puede ser sometido a alquilación con un haluro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o BuLi, para dar las sulfoximinas *N*-sustituidas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Id) pueden ser preparados mediante una primera alquilación α de sulfóxidos para dar sulfóxidos sustituidos en la posición α , y luego una iminación del sulfóxido seguida de una *N*-sustitución de la sulfoximina que resulta utilizando las etapas c, a y b, respectivamente, según se ha indicado anteriormente en el Esquema D.

En ciertos casos es ventajoso preparar sulfoximinas de fórmula (I) partiendo de otras sulfoximinas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (If, Ig y Ib), en la que Y representa alquiltio, alquilsulfóxido y alquilsulfona, respectivamente (alquilo ejemplificado por metilo) y m, n, R¹, R², R³, L, X y Z son como se ha definido anteriormente, pueden ser preparados partiendo de la sulfoximina (Ic) en la que Y es halógeno o cualquier otro grupo lábil apropiado (ejemplificado por Cl) como ilustra el Esquema E.

En la etapa a del Esquema E, el grupo eliminable en posición α (Cl) respecto a la piridina es sustituido con la sal sódica de un alquiltiol en el seno de un disolvente polar tal como etanol, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, dando la alquiltio sulfoximina (If), que puede ser convertida en el sulfóxido correspondiente (Ig) y la sulfona-sulfoximina (Ih), respectivamente, por *m*CPBA en el seno de un disolvente polar, dependiendo de la temperatura de reacción y de la cantidad de *m*CPBA usado como oxidante. El disolvente preferido es cloroformo o diclorometano.

Esquema E



Los sulfuros de partida (A) del Esquema A pueden ser preparados de diferentes modos según se ilustra en los esquemas F, G, H, I, J, K y L

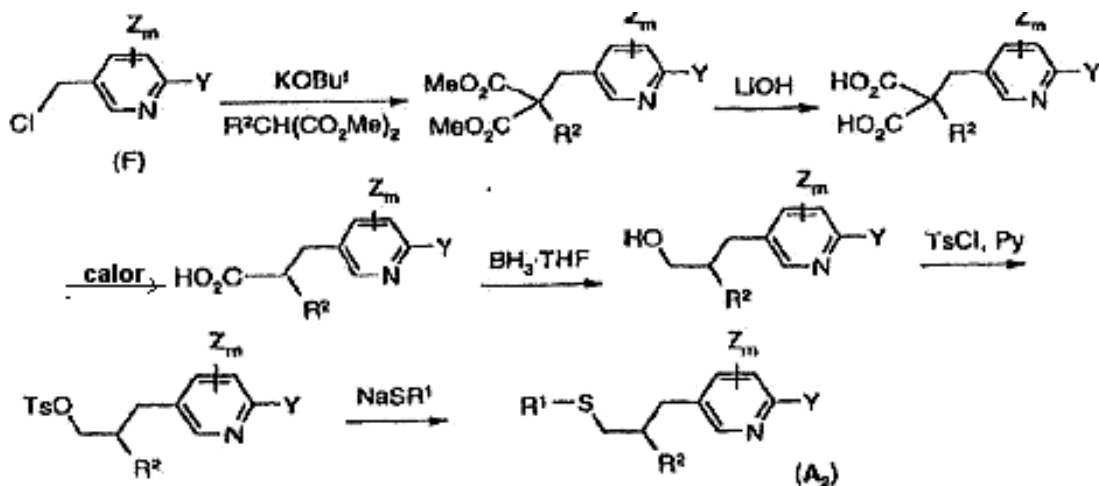
- 5 En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A_1), en la que m , Z , R^1 , R^2 e Y son como se ha definido anteriormente; L es un enlace sencillo; $n = 1$; y $R^3 = H$, puede ser preparado partiendo del cloruro de fórmula (E) por sustitución nucleófila con la sal sódica de un alquiltiol. La condición de la reacción es similar a la de etapa a del Esquema E..

Esquema F



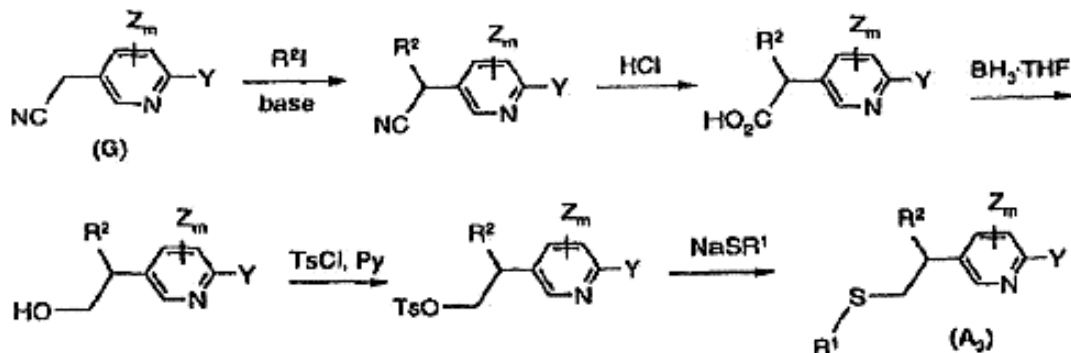
- 10 En el Esquema G, el sulfuro de fórmula (A_2), en la que m , Z , R^1 , R^2 e Y son como se ha definido anteriormente, $n = 3$, y $R^3 = H$, puede ser preparado a partir del cloruro de fórmula (F) por reacción con un malonato de metilo monosustituido en la posición 2, en presencia de una base tal como terc-butoxido de potasio proporcionando el malonato 2,2-disustituido, hidrólisis en condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con un complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilato o TsCl) en presencia de una base tal como piridina para dar un tosilato, y reemplazo del tosilato con la sal sódica del tiol deseado.

Esquema G



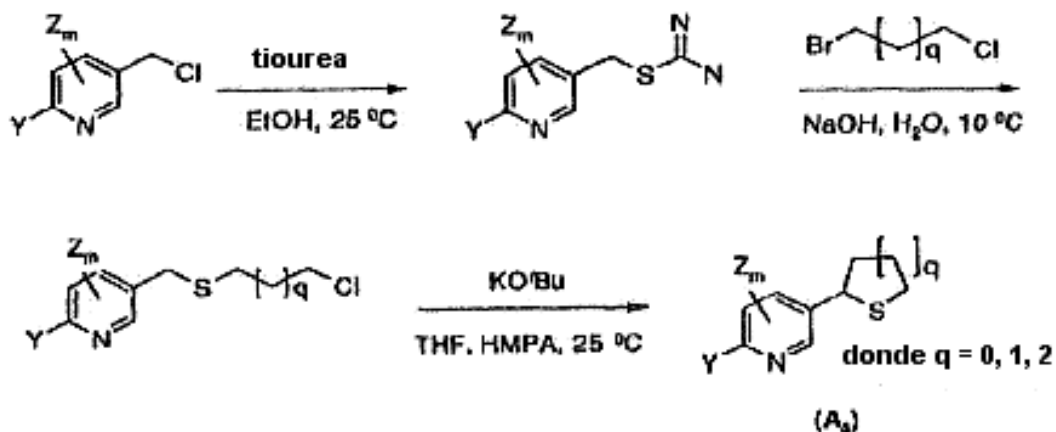
En el Esquema H, el sulfuro de fórmula (A₃) en la que m, Z, R¹, R² e Y son como se ha definido anteriormente, n = 2, y R³ = H, puede ser preparado a partir del nitrilo de fórmula (G) por desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar un nitrilo alquilado en la posición α, hidrólisis del nitrilo alquilado en la posición α en presencia de un ácido fuerte tal como HCl para dar un ácido, reducción del ácido con el complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de tosilato en presencia de una base tal como piridina para dar un tosilato, y reemplazo del tosilato con la sal sódica del tiol deseado.

Esquema H



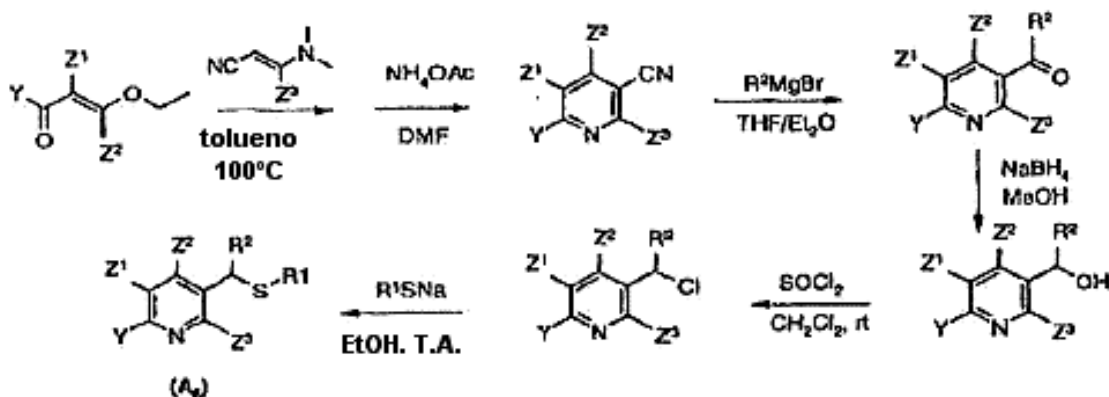
En el Esquema I, el sulfuro de fórmula (A₄), en la que m, Z e Y son como se ha definido anteriormente, R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 ó 6 miembros (q = 0, 1 ó 2) y n es 0, puede ser preparado a partir de la correspondiente halometilpiridina sustituida, ejemplificada por clorometilpiridina, por tratamiento con tiourea, hidrólisis y alquilación subsiguiente con el apropiado bromo-cloroalcano (q = 0, 1 ó 2) en condiciones de una base acuosa, y ciclación en presencia de una base tal como *t*-butóxido potásico en el seno de un disolvente polar aprótico tal como THF.

Esquema I



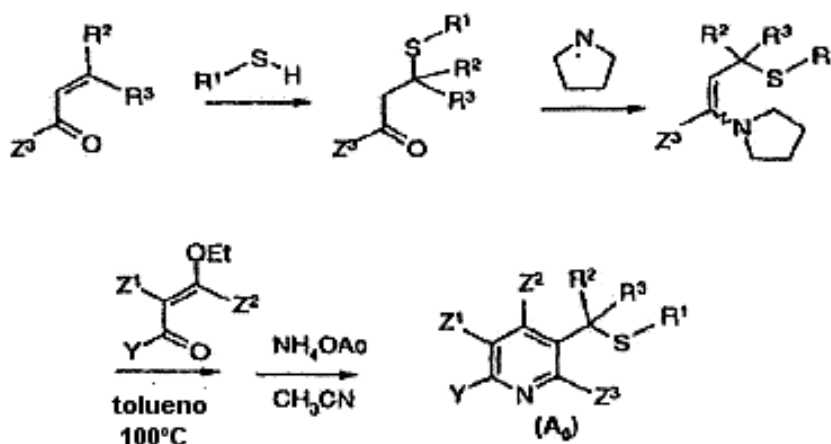
Los sulfuros de fórmula (A₅) en la que Z, R¹, R² e Y son como se ha definido anteriormente, y Z¹, Z² y Z³ son lo mismo que Z, pueden ser preparados, alternativamente, mediante los métodos ilustrados en el Esquema J. Por consiguiente, el éter de enona apropiado es copulado con dimetilaminoacrilonitrilo y ciclado con acetato amónico en el seno de DMF, dando el correspondiente nicotinonitrilo (Y) sustituido en la posición 6. Por tratamiento con bromuro de alquilmagnesio (R²MgBr), reducción con borohidruro de sodio, cloración con cloruro de tionilo y sustitución nucleófila con la sal sódica de un alquiltiol (R¹SH) se obtienen los sulfuros deseados (A₅).

Esquema J



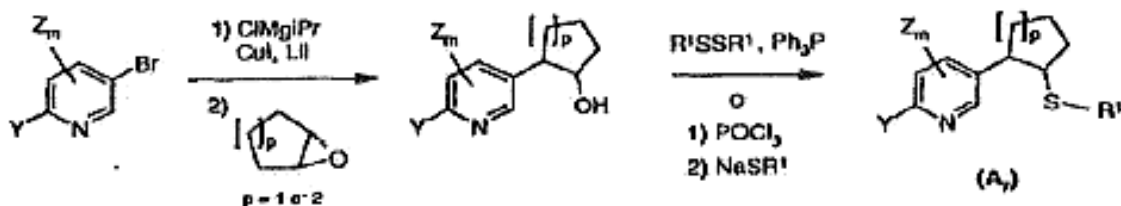
Los sulfuros de fórmula (A₆), en la que R¹, R², R³, Y, Z¹, Z² y Z³ son como se ha descrito anteriormente, pueden ser preparados también mediante una variación del Esquema J, representada en el Esquema K, en la que enaminas, formadas de la adición de una amina, por ejemplo, pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos o cetonas α,β-insaturados, apropiadamente sustituidos, son copuladas con éteres de enonas sustituidos y cicladas con acetato amónico en el seno de acetonitrilo, obteniendo los sulfuros (A₆) deseados.

Esquema K



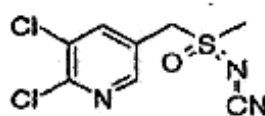
- 10 En el Esquema L, los sulfuros de fórmula (A₇) en la que R¹ e Y son como se ha definido anteriormente, n = 1, y R², C y L, tomados juntos, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, pueden ser preparados partiendo de diversas 5-bromopiridinas sustituidas. mediante intercambio de halógeno-metal, con reactivo de Grignard isopropilado seguido de la adición a epóxidos cíclicos tales como óxido de ciclopenteno (x = 1). La conversión subsiguiente del alcohol en sulfuro (A₇) puede llevarse a cabo o bien por conversión al cloruro con oxiclورو de fósforo y la sustitución nucleófila subsiguiente con la sal sódica de un alquiltiol, o bien por reacción del alcohol con un disulfuro, en presencia de trifetil-fosfina.
- 15

Esquema L



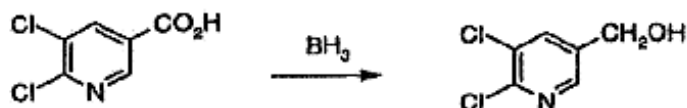
Ejemplos

- 20 Ejemplo I. Preparación de [(5,6-dicloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (1)



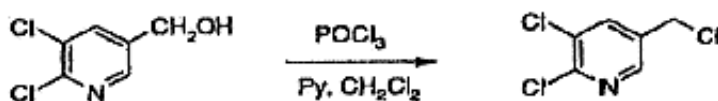
(1)

(A)



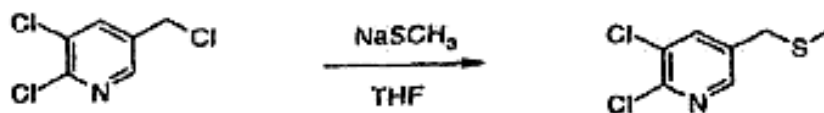
A una solución agitada del ácido 5,6-dicloronicotínico (9,6 g, 50 mmol) en el seno de tetrahidrofurano anhidro (THF; 50 ml) enfriada en un baño de agua helada, se añadió rápidamente solución 1 M de BH_3 en THF (60 ml, 60 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, en cuyo tiempo la mezcla adquirió color anaranjado, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de solución 1 M de BH_3 en THF (50 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se vertió cuidadosamente en una solución acuosa, fría, de HCl 1 N (100 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se secó, obteniendo la 2,3-dicloro-5-hidroximetilpiridina deseada en forma de un aceite amarillo. CG-EM: Masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 162. Encontrada: 162.

(B)



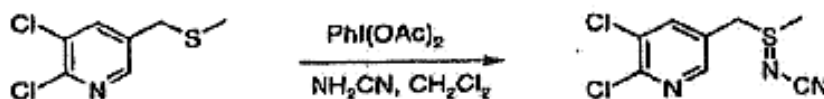
A una solución agitada de 2,3-dicloro-5-hidroximetilpiridina (4,4 g, 25 mmol) y piridina (2,61 g, 33 mmol) en el seno de diclorometano (75 ml), se añadió rápidamente oxiclورو de fósforo (4,01 g, 32 mmol). Se produjo una reacción exotérmica suficiente para hacer hervir la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió cuidadosamente a la mezcla de reacción una solución acuosa de HCl 1 N (50 ml) y se continuó la agitación durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano (50 ml). La fase orgánica reunida se lavó sucesivamente con agua (25 ml), solución acuosa 1 N de NaOH (25 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (25 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró obteniendo 3,80 g de la 2,3-dicloro-5-clorometilpiridina deseada, en forma de un aceite amarillo (rendimiento, 77,4%) que solidificó al dejar a temperatura ambiente. CG-EM: Masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 178. Encontrada: 178.

(C)



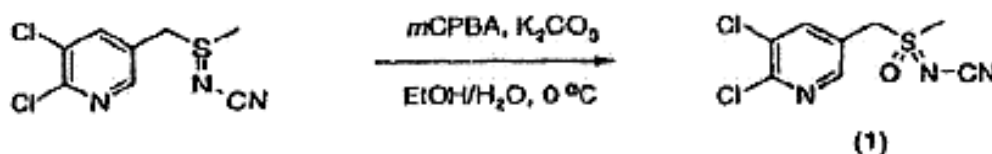
A una solución agitada de 2,3-dicloro-5-clorometilpiridina (3,75 g, 19,1 mmol) en el seno de THF (30 ml), se añadió tiometóxido de sodio sólido (2,01 g, 29 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 0,1 N (30 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se secó, obteniendo 3,55 g de 2,3-dicloro-5-metiltiometilpiridina al estado de un líquido de color amarillo oscuro con un rendimiento del crudo de 89%. El producto crudo fue analíticamente puro sin purificación adicional. CG-EM: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$: 208. Encontrado: 208.

(D)



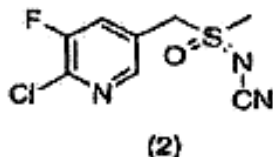
A una solución agitada de 2,3-dicloro-5-metilmetilpiridina (3,5 g, 16,8 mmol) y cianamida (1,43 g, 34 mmol) enfriada en un baño de agua helada, se añadió yodobencenodiacetato (6,76 g, 21 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de bisulfito sódico (2 g) en agua (50 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se sometió a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente obteniendo un residuo oleoso de color rojo oscuro que se trituró con éter hirviendo (2 x 40 ml) desechándose el éter cada vez. Después de dejar a temperatura ambiente durante la noche, solidificó el residuo que se trituró con acetato de etilo caliente (25 ml). Al enfriar se obtuvo un producto sólido casi blanco que se recogió por filtración y se secó. Por concentración del líquido filtrado y repetición del proceso de trituración se obtuvo producto adicional. El rendimiento total del producto, [1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida, fue 2,45 g (58,8%). CL-EM: Calculado para C₈H₇Cl₂N₃S [M]⁺: 247. Encontrado: 247.

(E)

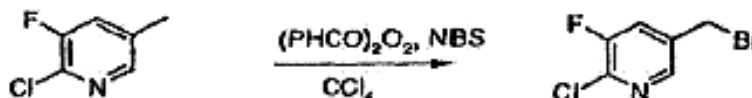


A una solución agitada del ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA; 80%, 3,48 g, 16,1 mmol) en EtOH (30 ml), a 0°C, se añadió una solución de K₂CO₃ (4,45 g, 32,2 mmol) en H₂O (20 ml). La solución se agitó durante 20 minutos y después se añadió de una vez una solución de [1-(5,6-dicloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida (2,0 g, 8,1 mmol) en el seno de EtOH (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y la reacción se apagó con bisulfito sódico (1,5 g) en agua (5 ml). La mezcla se concentró para separar el etanol. Se añadieron agua (50 ml) y K₂CO₃ adicional (2 g) y la mezcla resultante se sometió a extracción con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró obteniendo un producto sólido blanco, crudo, (1,95 g, rendimiento 91%). El producto crudo se recrystalizó en una mezcla de metanol-agua ~ 1:1 (v/v) (se disolvió en 20-25 ml de metanol hirviendo, y luego se añadió 15-20 ml de agua, seguido de enfriamiento en el congelador durante 3 horas) obteniendo 1,55 g de la [(5,6-dicloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (1) como un sólido blanco, con un rendimiento de 72%. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,47 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). CL/EM: Calculado para C₈H₇Cl₂N₃OS: 263. Encontrado: 263.

Ejemplo II. Preparación de [(5-fluoro-6-cloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (2)



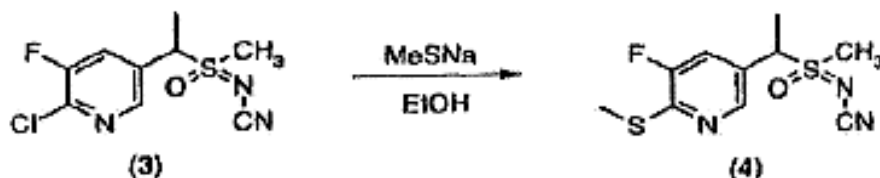
(A)



Una suspensión de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina (5,1 g, 35 mmol), *N*-bromosuccinimida (6,1 g, 35 mmol) y peróxido de benzoilo (0,16 g, 0,66 mmol), en el seno de tetracloruro de carbono (100 ml), se calentó a reflujo durante la noche. Por enfriamiento precipitó un sólido que se filtró y el filtrado se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice sometiendo a elución con EtOAc al 5% en hexano, obteniendo 3,77 g de la 2-cloro-3-fluoro-5-bromometilpiridina deseada como un aceite incoloro, con un rendimiento de 48%. CG-EM: Calculado para C₆H₄BrClFN: 224,46. Encontrado: 224.

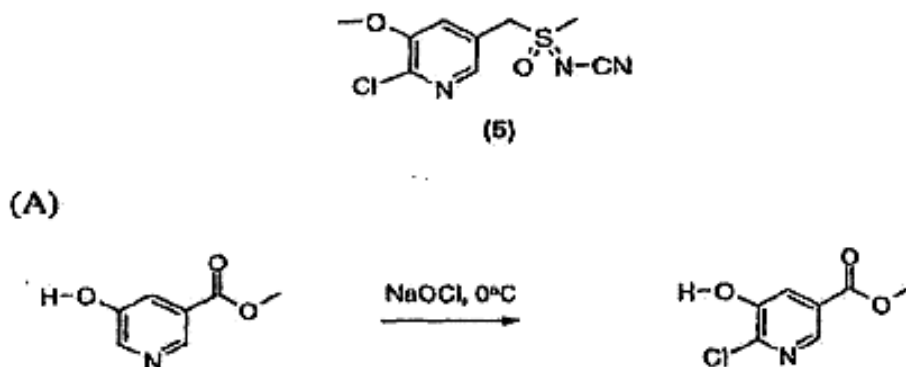
reacción se apagó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con salmuera. La mezcla se sometió a extracción con EtOAc, una vez, seguido de diclorometano, una vez. La capa orgánica reunida se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice usando como eluyente acetona al 40% en hexano, obteniendo 0,49 g de [1-(5-fluoro-6-cloropiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (3) al estado de un aceite incoloro, con un rendimiento de 83%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,41 y 3,82 (2s, 3H), 1,98-2,08 (m, 3H). CL-EM: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{OS}$ $[\text{M}-1]^+$: 260,70. Encontrado: 260,10.

Ejemplo IV. Preparación de [1-(5-fluoro-6-metiltiopiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4)

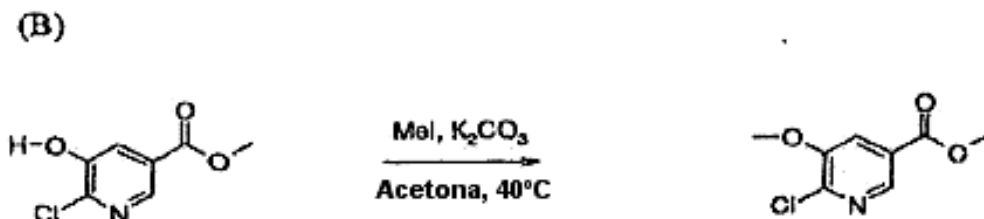


- 10 Usando condiciones de desplazamiento de tiometóxido similares a la descritas en el Ejemplo I (C), se hizo reaccionar 1-(5-fluoro-6-cloropiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (3), con tiometóxido de sodio (0,116 g, 1,66 mmol) en el seno de etanol (10 ml), obteniendo 0,093 g (rendimiento, 25%) del producto [1-(5-fluoro-6-metiltiopiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4) como una mezcla de diastereoisómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,07-3,13 (2d, 3H), 1,90-1,98 (m, 3H). CL-EM: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}-1]^+$: 272,34. Encontrado: 271,99.

Ejemplo V. Preparación de [(5-metoxi-6-cloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (5)

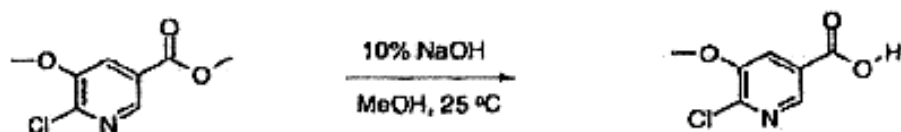


- A un matraz que contenía 5-hidroxinicotinato de metilo (4,5 g, 29 mmol) se añadió, gota a gota, solución acuosa de hipoclorito sódico (6,15%, 26,7 ml, 22 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Después de 30 minutos de agitación se añadió HCl 2 M (20 ml) y se recogió por filtración los cristales blancos resultantes, obteniendo 2,31 g del éster metílico del ácido 6-cloro-5-hidroxinicotínico con un rendimiento de 42%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (bs, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,93 (s, 3H); CL-EM (ELSD): Masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 187. Encontrada: 187.



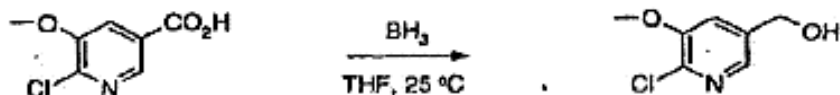
- 25 Una mezcla de 1 éster metílico del ácido 6-cloro-5-hidroxinicotínico (1,8 g, 9,6 mmol), yoduro de metilo (solución 2 M en el seno de Et_2O , 5,8 ml, 11,6 mmol) y carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol) en acetona (190 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró después mediante un rotavapor y se añadió H_2O (100 ml). El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con H_2O adicional obteniendo como producto el éster metílico del ácido 6-cloro-5-metoxinicotínico al estado de un sólido blanco (1,33 g, 68%); p.f. 83-85°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), CG-EM: Masa exacta calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_3$ $[\text{M}]^+$: 201. Encontrada: 201.

(C)



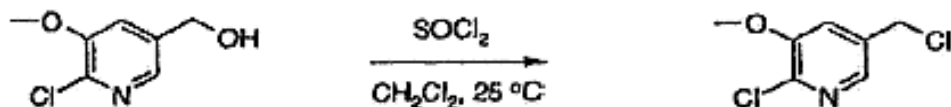
A una solución del éster metílico del ácido 6-cloro-5-metoxinicotínico (1,3 g, 6,4 mmol) en el seno de MeOH (4 ml), a 25°C, se añadió una solución acuosa al 10% de NaOH (19,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas, después se colocó en un baño de agua helada y se acidificó con HCl 2 M hasta conseguir un pH = 2. El matraz se colocó luego en un refrigerador durante 3 horas. Se filtró el precipitado blanco, se filtró y se lavó con H₂O fría. El sólido se disolvió en acetona, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo como producto el ácido 6-cloro-5-metoxinicotínico como un sólido amarillo (0,895 g, 74%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

(D)



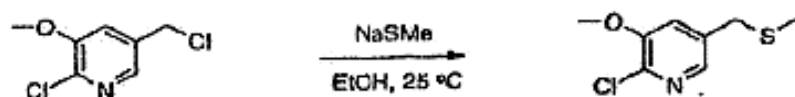
- 10 A una suspensión del ácido 6-cloro-5-metoxinicotínico (0,54 g, 2,9 mmol) en THF (5 ml), a 25°C, se añadió gota a gota borano (1,0 M en THF, 5,8 ml, 5,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas después de lo cual se analizó por TLC puso de manifiesto conversión completa. La mezcla de reacción se apagó con HCl 2 M hasta que cesó el burbujeo y se sometió a extracción con diclorometano (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo el producto (6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)metanol en forma de un sólido blanco (0,49 mg (97%); p.f. 60.- 63°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa exacta calculada para C₇H₈ClNO₂ [M]⁺: 173. Encontrada: 173.

(E)



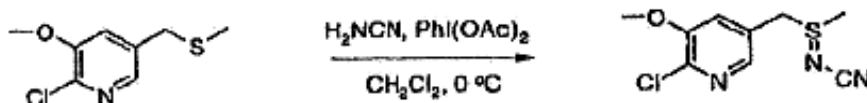
- 20 A una solución de (6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)metanol (0,50 g, 2,9 mmol) en el seno de diclorometano (14 ml), a 25°C, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (230 µl, 3,2 mmol). Se agitó durante 5 horas y después la reacción se apagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se sometió a extracción con diclorometano (3x). La capa orgánica reunida se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo como producto 2-cloro-5-clorometil-3-metoxipiridina de 96% de pureza por CG-EM. El producto se empleó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. CG-EM: Masa exacta calculada para C₇H₇Cl₂NO [M]⁺: 191. Encontrada: 191.

(F)



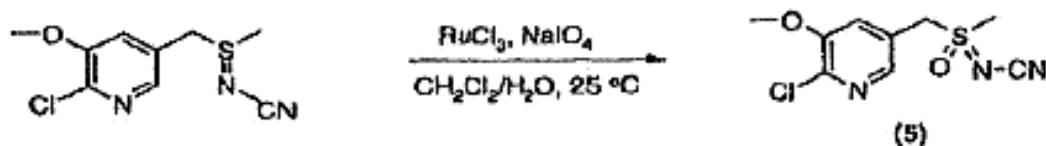
- 25 A una suspensión de tiometóxido de sodio (0,24 g, 3,5 mmol) en el seno de etanol (10 ml), a 25°C, se añadió una solución de 2-cloro-5-clorometil-3-metoxipiridina (0,55 mg, 2,9 mmol) en EtOH (4 ml). La solución se agitó durante la noche después de lo cual la mezcla de reacción se concentró en vacío. La mezcla de reacción cruda se sometió a reparto entre H₂O y Et₂O y se dejó separar las capas. La fase acuosa se extrajo después con Et₂O (3x) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo 2-cloro-3-metoxi-5-metilmetilpiridina al estado de un aceite amarillo (0,42 g, 71% en las dos etapas). CG-EM: Masa exacta calculada para C₈H₁₀ClNOS [M]⁺: 203. Encontrada: 203.

(G)



A una solución de 2-cloro-3-metoxi-5-metiltiometilpiridina (0,42 g, 2,1 mmol) y cianamida (172 mg, 4,1 mmol) en diclorometano (8 ml), a 0°C, se añadió yodobencenodiacetato (726 mg, 2,3 mmol) todo de una vez. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se concentró y se purificó mediante cromatografía súbita obteniendo la sulfilimina [1-(5-metoxi-6-cloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida en forma de un sólido de colores anaranjado pálido (0,25 g, 51%); p.f. = 103-105°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa exacta calculada para C₉H₁₁ClN₃OS [M+H]⁺: 244. Encontrada: 244.

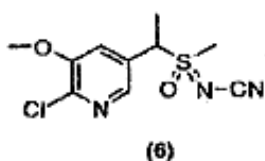
(H)



(5)

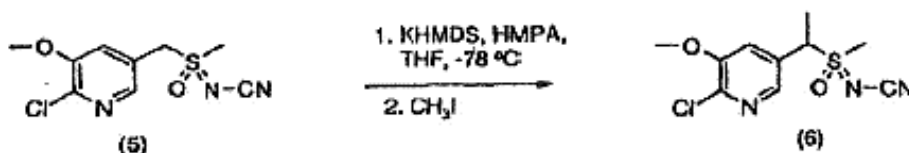
- 10 A una solución de NaIO₄ (0,35 g, 1,6 mmol) en H₂O (3 ml), a 25°C, se añadió diclorometano (3 ml) seguido de RuCl₃·H₂O (5 mg, 0,021 mmol). A la mezcla de color pardo oscuro, se añadió luego gota a gota una solución de sulfilimina [1-(5-metoxi-6-cloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida (0,2 g, 0,82 mmol) en el seno de diclorometano (2 ml) durante el transcurso de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después de lo cual el análisis por TLC mostró conversión completa. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de papel de filtro
- 15 (No. 1) que separó la mayor parte de la decoloración y se separó la mezcla bifásica resultante. La fase acuosa se sometió a extracción después con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos fueron lavados con H₂O y salmuera, secados sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrados, obteniendo la sulfoximina [(5-metoxi-5-cloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (5) como un sólido blanco (0,13 g, 62%); p.f. 123-125°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa exacta calculada para C₉H₁₁ClN₃O₂S [M+H]⁺: 260. Encontrada: 200.
- 20

Ejemplo VI. Preparación de [(5-metoxi-6-cloropiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (6)



(6)

(A)



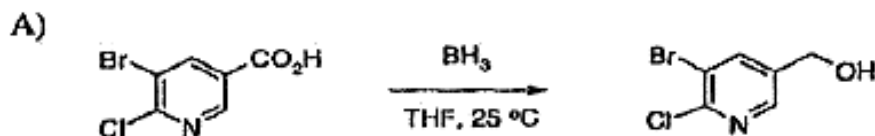
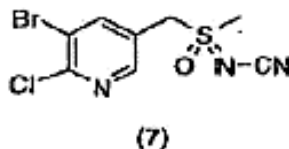
(5)

(6)

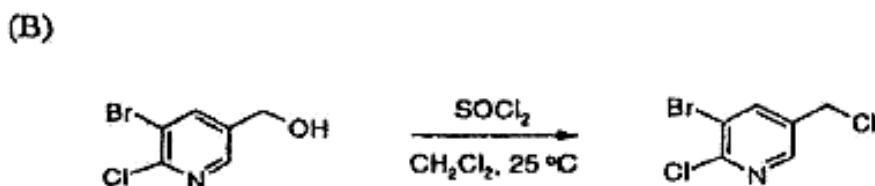
- A una solución de sulfoximina (5) (0,07 g, 0,27 mmol) y hexametildisilazano potásico (HMPA; 23 µl, 0,14 mmol) en THF (3 ml), a -78°C, se añadió gota a gota hexametildisilazano potásico (KHMDS; 0,5 M, en tolueno, 590 µl, 0,30 mmol). La solución se agitó a -78°C durante un período adicional de 20 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (15 µl, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 4 horas, después de lo cual se apagó la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró proporcionando la sulfoximina (6) al estado de un aceite amarillo (0,33 g, 45%) y una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (m,
- 25

2H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,98 (d, 3H). CL-EM (ELSD): Masa exacta calculada para $C_{10}H_{13}ClN_3O_2S$ $[M+H]^+$: 274. Encontrada 274.

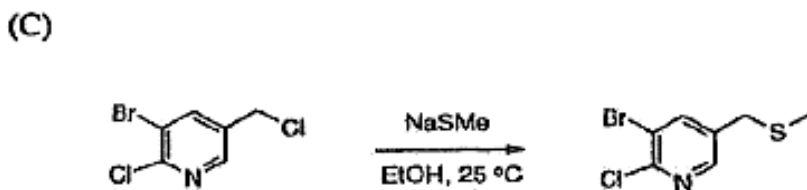
Ejemplo VII. Preparación de [(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)metil]-(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7).



- 5 A una solución del ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (3,0 g, 13 mmol) en el seno de THF (20 ml), a 25°C, se añadió gota a gota borano (solución 1 M en THF, 25 ml, 25 mmol). La solución se agitó durante 3 horas después de lo cual se añadió gota a gota HCl 1,0 M para apagar la reacción, y el contenido del matraz se hizo pasar a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (3x). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, proporcionando 2-cloro-3-bromo-5-hidroximetilpiridina al estado de un sólido blanco (1,0 g, 37%). CG-EM: Masa exacta calculada para $C_6H_6BrClNO$ $[M+H]^+$: 223. Encontrada: 223.

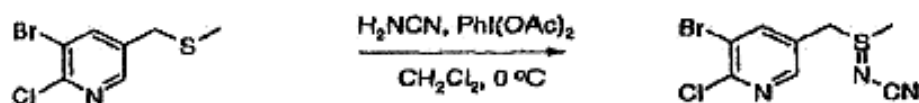


- 15 A una solución de 2-cloro-3-bromo-5-hidroximetilpiridina (1,0 g, 4,5 mmol) en diclorometano (20 ml), a 25°C, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (361 μ l, 4,9 mmol). La solución se agitó durante 5 horas después de lo cual la reacción se apagó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se dejó separar las capas. La fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (3x) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró, obteniendo 2-cloro-3-bromo-5-clorometilpiridina como un sólido amarillo (0,68 g, 63%). CG-EM: Masa exacta calculada para $C_6H_5BrCl_2N$ $[M+H]^+$: 241. Encontrada: 241.



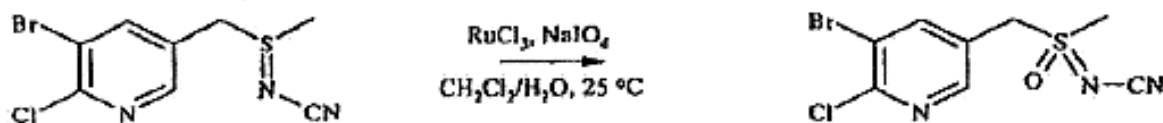
- 20 A una suspensión de tiometóxido de sodio (0,2 g, 2,8 mmol) en etanol (6 ml). a 25°C, se añadió una solución de 2-cloro-3-bromo-5-clorometilpiridina (0,68 g, 2,8 mmol) en el seno de EtOH (4 ml). La solución se agitó durante 4 horas después de lo cual la mezcla de reacción se concentró en vacío. La mezcla de reacción cruda se sometió a reparto entre H_2O y Et_2O , y se dejó que se separaran las capas. La fase acuosa se extrajo luego con Et_2O (3x). y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía súbita, obteniendo el sulfuro, 2-cloro-3-bromo-5-metiltiometilpiridina, como un aceite incoloro (0,22 g, 31%)

(D)



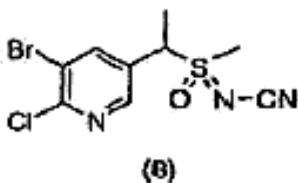
A una solución de 2-cloro-3-bromo-5-metilpiridina (0,22 g, 0,9 mmol) y cianamida (0,074 g, 1,8 mmol) en diclorometano (4 ml), a 0°C, se añadió yodobencenodiacetato (0,31 g, 1,0 mmol), de una vez. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y después se concentró y se trituró con diclorometano obteniendo la sulfilimina [1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida como un sólido anaranjado (0,17 g, 66%).

(E)

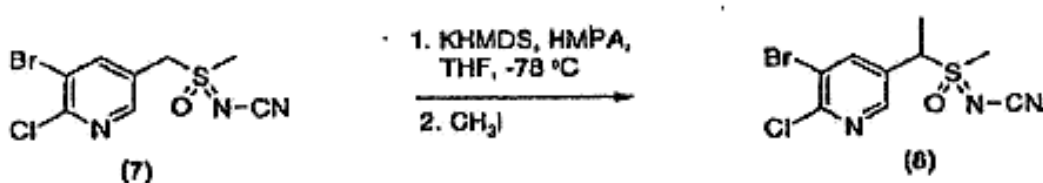


A una solución de NaIO₄ (0,25 g, 1,2 mmol) en H₂O (3 ml), a 25°C, se añadió diclorometano (3 ml) seguido de RuCl₃·H₂O (0,0066g, 0,029 mmol). A la mezcla de color pardo oscuro se añadió después gota a gota una solución de [1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida (0,17 g, 0,6 mmol) en el seno de CH₂Cl₂ (2 ml) en el transcurso de 15 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual el análisis por TLC mostró conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se hizo pasar a través de una almohadilla de celita. Se dejó separar el filtrado y la capa de agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo la sulfoximina (7) en forma de un sólido blanco (0,083 g, 46%): p.f. = 139-142°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/DMSO) δ 8,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,5 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa exacta calculada para C₆H₇BrClN₃OS [M]⁺: 308. Encontrado: 308.

Ejemplo VIII. Preparación de [(5-bromo-6-cloropiridin-4-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (8)

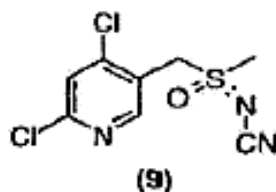


(A)



A una solución de sulfoximina (7) (0,050 g, 0,16 mmol) en el seno de THF (2 ml), a -78°C, se añadió gota a gota KHMDS (0,5 M en tolueno, 360 µl, 0,18 mmol). La solución se agitó a -78°C durante un período adicional de 20 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (11 µl, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas, y después la reacción se apagó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se sometió a extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y el producto crudo se trituró con Et₂O lo que proporcionó la sulfoximina (8) como un sólido blanco (0,023 g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃/DMSO) δ 8,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,5 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa calculada para C₉H₁₀BrClN₃OS [M+H]⁺ 323. Encontrada: 323.

Ejemplo IX. Preparación de [(4,6-dicloropiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (9)

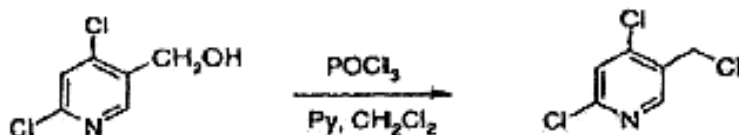


(A)



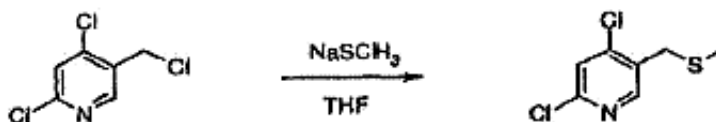
- A una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (8,8 g, 40 mmol) en el seno de THF anhidro (75 ml) enfruada en un baño de agua helada, se añadió gota a gota solución 1 M de LiAlH_4 en THF (25 ml, 25 mmol). Durante la adición no se dejó que la temperatura subiera por encima de 25°C . Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó suavemente a 40°C durante 15 minutos, se enfrió y luego la reacción se apagó mediante la adición gota a gota de agua (0,95 ml), solución acuosa al 15% de NaOH (0,95 ml) y agua (1,85 ml). La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se secó (MgSO_4), se hizo atravesar una pequeña almohadilla de gel de sílice y se concentró, obteniendo un aceite rojo. Se añadió éter (100 ml) con lo que apareció inmediatamente un precipitado gomoso, que se separó por filtración. La solución etérea se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo se formó más precipitado que se separó de nuevo por filtración. La solución etérea se concentró y se secó, obteniendo 3,25 g del producto, 2,4-dicloro-5-hidroximetilpiridina con un rendimiento de 46%, en forma de un sólido oleoso casi incoloro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 2,7 (bs, 1H). CG-EM: Masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 177. Encontrada: 177.

(B)



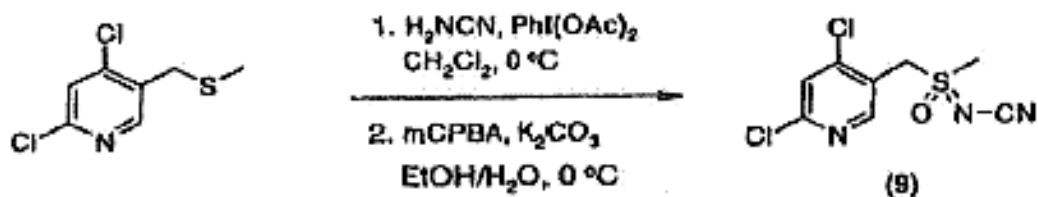
- El material de partida, 2,4-dicloro-5-hidroximetilpiridina (3,2 g, 18 mmol), se convirtió en 2,0 g de 2,4-dicloro-5-clorometilpiridina (rendimiento 57%) en forma de un aceite amarillo empleando el mismo procedimiento operatorio descrito en el Ejemplo I, Procedimiento operatorio B. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,4 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,7 (s, 2H). CG-EM: Masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 195. Encontrada: 195.

(C)



- Se preparó 2,4-dicloro-5-metiltiometilpiridina (2,0 g, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo partiendo de 2,4-dicloro-5-clorometilpiridina (2,0 g, 1,0 mmol) empleando el mismo método descrito en el Ejemplo 1, procedimiento operatorio C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H). CG-EM: Masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$: 207. Encontrada: 207.

(D)



Se preparó [(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9) (0,78 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco a partir de 2,4-dicloro-5-metiltiometilpiridina en una secuencia de dos etapas empleando el mismo método descrito en el Ejemplo I, procedimientos operatorios D y E. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,3 (s, 3H). CL-EM (ELSD): Masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$: 263. Encontrada: 263.

Ejemplo X. Ensayo insecticida

Los compuestos identificados en los ejemplos anteriores fueron ensayados contra el pulgón del algodón y el pulgón verde del melocotón empleando procedimientos operatorios que se describen más adelante en esta memoria.

Ensayo insecticida del pulgón del algodón (*Aphis gossypii*) en un ensayo de pulverización foliar.

- 10 Los compuestos identificados en los ejemplos anteriores fueron ensayados contra el pulgón del algodón y el pulgón del melocotón empleando los procedimientos operatorios que se describen en esta memoria.

Ensayo insecticida del pulgón del algodón (*Aphis gossypii*) en un ensayo de pulverización foliar.

- 15 Plantas de calabaza con hojas de cotiledones totalmente expandidas fueron ajustadas a un cotiledón por planta e infestadas con el pulgón del algodón (adultos sin alas y ninfas) 1 día antes de la aplicación de los compuestos químicos. Cada una de las plantas se examinó antes de aplicar el compuesto químico para asegurar una infestación apropiada (aproximadamente 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) fueron disueltos en 2 ml de una mezcla de acetona: metanol (1:1) como disolvente formando soluciones de reserva de 1000 ppm. Las soluciones de reserva fueron diluidas 5X con Tween 20 al 0,025% en agua para obtener la solución de ensayo de concentración más alta, 200 ppm. Concentraciones de ensayo mas bajas (50, 12,5, 3,13 y 0,78 ppm) fueron preparadas mediante diluciones sucesivas 4X a partir de la solución de 200 ppm, con un diluyente que consistía en 80 partes de Tween 20 al 0,025% en agua y 20 partes de la mezcla de acetona: metanol (1:1). Se empleó un pulverizador manual Devilbiss para aplicar las soluciones sobre ambos lados de las hojas de cotiledones de las plantas de calabaza hasta que el líquido corrió. Cuatro plantas (4 replicaciones) fueron empleadas para cada una de las concentraciones de cada compuesto. Plantas de referencia (comprobación del disolvente) fueron pulverizadas con disolvente solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de alojamiento durante 3 días, a aproximadamente 23°C y 40% de humedad relativa antes de registrar el número de pulgones vivos sobre cada planta. La actividad insecticida se midió mediante el Control % Corregido, usando la fórmula de corrección de Abbott:

$$\text{Control \% Corregido} = 100 \times (X - Y) / X$$

en cuya fórmula X = No. de pulgones vivos en las plantas de comprobación de disolvente

- 30 Y = No. de pulgones vivos en las plantas tratadas.

Ensayo insecticida del pulgón del melocotón (*Myzus persicae*) en un ensayo de pulverización foliar.

- 35 Plántulas de col cultivadas en tiestos de 7,5 cm, con 2-3 hojas verdaderas pequeñas (3-5 cm) fueron usadas como sustrato del ensayo. Las plántulas fueron infestadas con 20-50 pulgones del melocotón (adultos sin alas y ninfas) 2-3 días antes de la aplicación de los compuestos químicos. Para cada tratamiento se emplearon cuatro plántulas. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de una mezcla de acetona:metanol (1:1), para formar soluciones de reserva de 1000 ppm. Las soluciones de reserva fueron diluidas 5X con Tween 20 al 0,025% en agua para obtener la solución de ensayo de máxima concentración, 200 ppm. Se preparó una solución de ensayo de menor concentración, 50 ppm, diluyendo 4X la solución de 200 ppm con un diluyente que consistía en 80 partes de Tween 20 al 0,025% en agua y 20 partes de la mezcla de acetona:metanol (1:1). Se empleo un pulverizador manual Devilbiss para pulverizar la solución por ambos lados de las hojas de col hasta que la solución corrió por las hojas. Plantas de referencia (comprobación de disolvente) fueron pulverizadas con el diluyente solamente. Las plantas tratadas fueron mantenidas en una sala de alojamiento durante tres días a aproximadamente 23°C y 40% de humedad relativa antes de clasificar. La evaluación se llevó a cabo contando en un microscopio el número de pulgones vivos por planta. La actividad insecticida se midió usando la fórmula de corrección de Abbott:

- 45
$$\text{Control \% Corregido} = 100 \times (X - Y) / X$$

ES 2 414 983 T3

en cuya fórmula $X = \text{No. de pulgones vivos en las plantas de comprobación de disolvente}$

$Y = \text{No. de pulgones vivos en las plantas tratadas.}$

Los valores del Control % Corregido obtenidos en los ensayos anteriores se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto No.	CA 200	CA 50	GPA 200	GPA 50
1	A	A	H	G
2	A	A	B	E
3	A	A	A	B
4	A	B	G	G
5	A	C	G	G
6	A	D	G	G
7	A	A	G	G
8	A	A	B	G
9	A	A	H	G
CA 200 se refiere al control % a 200 ppm contra el pulgón del algodón en ensayos de pulverización foliar, CA 50 se refiere al control % a 50 ppm contra el pulgón del algodón en ensayos de pulverización foliar, GPA 200 se refiere al control % a 200 ppm contra el pulgón del melocotón en ensayos de pulverización foliar, GPA 50 se refiere al control % a 50 ppm contra el pulgón del melocotón en ensayos de pulverización foliar.				

- 5 En cada uno de los casos de la Tabla 1 la escala de calificación es la siguiente:

Control % (o Mortalidad)	Calificación
90-100	A
80-89	B
70-79	C
60-69	D
50-59	E
menos de 50	F
Inactivo	G
No ensayado	H

Los compuestos que mostraban actividad contra ambas especies de áfidos según la Tabla 1 fueron ensayados adicionalmente con dosis múltiples más bajas (ensayos en descenso) contra el pulgón del algodón usando los procedimientos operatorios descritos en esta memoria. Los resultados están expuestos en la Tabla 2.

Tabla 2

	Control % en ppm contra el pulgón del algodón (pulverización foliar)			
Comp. No.	CA 0,78	CA 3,13	CA 12,5	CA 50
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
8	E	A	A	A

En cada uno de los casos de la Tabla 2 la escala de calificación es la misma usada en la Tabla 1

Utilidad insecticida

5 Los compuestos de la invención son útiles para el control de invertebrados, con inclusión de insectos. Por tanto, la presente invención está dirigida también a un método para inhibir un insecto que comprende aplicar una cantidad inhibitoria de insectos, de un compuesto de fórmula (I), al locus del insecto, a la zona que ha de ser protegida, o, directamente, sobre el insecto a controlar. Los compuestos de la invención pueden ser utilizados también para controlar otras plagas de invertebrados tales como ácaros y nematodos.

10 El "locus" de insectos u otras plagas, es un término utilizado en esta memoria para aludir al medio ambiente en el que viven los insectos u otras plagas, o donde están presentes sus huevos, con inclusión del aire que les rodea, el alimento que comen, o los objetos con los que se ponen en contacto. Por ejemplo, los insectos que comen, dañan o se ponen en contacto con plantas comestibles, de utilidad comercial, ornamentales, césped o pastura, pueden ser controlados aplicando los compuestos activos a la semilla de la planta antes de su siembra, a la plántula o cortando lo que está plantado, las hojas, los tallos, los frutos, los granos y/o las raíces, o al suelo u otro medio de crecimiento
15 antes o después de plantar el cultivo. La protección de esas plantas contra enfermedades ocasionadas por virus, hongos o bacterias puede conseguirse también, indirectamente, mediante el control de plagas que se alimentan de savia, tales como la mosca blanca, el arador de las plantas, áfidos y arácnidos. Tales plantas incluyen aquellas que son producidas por medios de enfoques convencionales, y que son modificadas genéticamente usando biotecnología moderna para obtener resistencia a insectos, resistencia a herbicidas, intensificación de nutrición y/o
20 cualesquiera otras características beneficiosas.

Se contempla que los compuestos puedan ser útiles también para proteger materiales textiles, papel, granos almacenados, semillas, y otras materias alimenticias, casas y otros edificios que pueden estar ocupados por seres humanos y/o animales de compañía, de granja, de ranchos, de zoos u otros animales, mediante la aplicación de un compuesto activo a tales objetos o cerca de ellos. Animales domesticados, edificios o seres humanos pudieran ser
25 protegidos con los compuestos controlando las plagas de invertebrados y/o nematodos que sean parásitos o que sean capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Tales plagas incluyen, por ejemplo, niguas,, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y lombrices. Las aplicaciones no agronómicas también incluyen el control de plagas de invertebrados en bosques, cercados, o a lo largo de los lados de los caminos y de las vías de ferrocarril.

La expresión "que inhibe un insecto" alude a una disminución del número de insectos vivos, o a una disminución del número de huevos de insecto viables. La extensión de la reducción conseguida por un compuesto depende, como es lógico, del grado de aplicación del compuesto, del compuesto particular utilizado y de las especies de insectos consideradas diana. Por lo menos debe emplearse una cantidad de inactivación. La expresión "cantidad de inactivación- de insectos" se emplea para describir una cantidad que es suficiente para causar una disminución que puede medirse de la población de insectos tratada. En general, se emplea una cantidad en el intervalo desde
30 aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, los insectos u otras plagas que pueden ser inhibidas incluyen, aun cuando no está limitado a ellas:

Lepidópteros:- *Heliothis* spp., *Helicoverpa* spp., *Spodoptera* spp., *Mythimna unipuncta*, *Agrotis ipsilon*, *Earias* spp., *Euxoa auxiliaris*, *Trichoplusia ni*, *Anticarsia gemmatilis*, *Rachiplusia nu*, *Plutella xylostella*, *Chilo* spp, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Cydia pomonella*, *Carposina niponensis*,
40 *Adoxophyes orana*, *Archips argyrospilus*, *Pandemis heparana*, *Epinotia aporema*, *Eupoecilia ambiguella*, *Lobesia botrana*, *Polychrosis viteana*, *Pectinophora gossypiella*, *Pieris rape*, *Phyllonorycter* spp., *Leucoptera malifolliella*, *Phyllocnistis citrella*.

Coleópteros-*Diabrotica* spp, *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium* spp

45 Homópteros-*Aphis* spp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* spp., *Dysaphis plantaginea*, *Toxoptera* spp., *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum solani*, *Sitoblon avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis graminum*, *Brachycolus noxius*, *Nephotettix* spp, *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Laodelphax striatellus*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccosus*, *Quadraspidiotus perniciosus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*.

Hemípteros-*Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*,

Tisanópteros- *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*.

- 5 Isópteros- *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes virginicus*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes frenchii*, *Shedorthinotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes* spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Microtermes* spp

Dípteros- *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.

- 10 Himenópteros-*Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pagonomyrmex* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocapa* spp., *Vespula* spp., *Polistes* spp.

Malófagos (piojos masticadores)

Anópluros (piojos chupadores)- *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

- 15 Ortópteros-(langostas, grillos)- *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (grillos talpa).

Blatoideos (cucarachas)- *Baltta orientalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*,

Sifonápteros-*Crenophalides* spp., *Pulex irritans*.

- 20 Ácaros- *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus carpini*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* spp., *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes* spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*, *Dermatophagoides* spp.

Nematodos- *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Criconemella ornata*, *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp

- 25 Composiciones.

- Los compuestos de esta invención se aplican en la forma de composiciones que son realizaciones importantes de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un excipiente inerte aceptable desde el punto de vista fitopatológico. El control de las plagas se consigue aplicando los compuestos de la invención en las formas de pulverizaciones, tratamiento tópico, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, bolos, nieblas, aerosoles para fumigación, polvos y muchos otros. Las composiciones son, o bien formulaciones concentradas, sólidas o líquidas, que se dispersan en agua para su aplicación, o bien son polvos o formulaciones granulares que se aplican sin más tratamiento. Las composiciones se preparan según los procedimientos operatorios y las fórmulas convencionales en la técnica de la agroquímica, pero que son nuevas e importantes debido a la presencia en ellas de los compuestos de esta invención.. Sin embargo, se proporciona en esta memoria alguna descripción de la formulación de las composiciones para asegurar que los químicos agrícolas puedan preparar fácilmente cualquier composición deseada.

- Las dispersiones en que son aplicados los compuestos son lo más frecuentemente suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Tales formulaciones solubles en agua, o que pueden suspenderse o emulsionarse en agua son, o bien sólidas, conocidas habitualmente como polvos humedecibles, o bien líquidas, conocidas habitualmente como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humedecibles, que pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un excipiente inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo es, habitualmente, desde aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El excipiente inerte se escoge, habitualmente, entre las arcillas atapulgita, las arcillas montmorillonita, las tierras de diatomeas o los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que comprenden desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo humedecible, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los bencenosulfonatos de alquilo, los sulfatos de alquilo y los tensioactivos no iónicos tales como los aductos de alquilfenoles con óxido de etileno.

- Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como desde aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido, equivalente a aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, disuelto en un vehículo inerte que, o bien es un disolvente miscible con agua, o bien es una mezcla de un disolvente orgánico inmiscible con agua y agentes emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones del petróleo, en especial las fracciones del petróleo naftalénicas y olefinicas de alto punto de ebullición tales como la

nafta aromática pesada- También pueden utilizarse otros disolventes orgánicos tales como los disolventes terpénicos con la inclusión de derivados de resina de trementina, cetonas alifáticas tales como la ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como el 2-etoxietanol. Los agentes emulsionantes adecuados para los concentrados emulsionables se escogen entre los tensioactivos aniónicos y/o no iónicos convencionales, tales como los discutidos anteriormente.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos de esta invención insolubles en agua, dispersos en un vehículo acuoso en una concentración en el intervalo desde aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el compuesto y mezclándolo fuertemente en un vehículo que comprende agua y tensioactivos escogidos entre los de los mismos tipos antes discutidos. También pueden añadirse ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas naturales o sintéticas, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia lo más eficaz consiste en moler y mezclar el compuesto al mismo tiempo que se prepara la mezcla acuosa, y homogeneizarla en un dispositivo tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador del tipo de pistón.

Los compuestos pueden aplicarse también en forma de composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares contienen, habitualmente, desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del compuesto, disperso en un excipiente inerte que consiste totalmente o en gran parte en arcilla o una sustancia económica similar. Tales composiciones se preparan, habitualmente, disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado y aplicándolo a un excipiente granular que ha sido dimensionado previamente al tamaño de partícula adecuado, en el intervalo desde aproximadamente 0,5 a 3 mm. Tales composiciones pueden formularse también haciendo una masa o una pasta del excipiente y el compuesto, y machacando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

Los polvos que contienen los compuestos se preparan sencillamente, mezclando íntimamente el compuesto en forma pulverulenta, con un excipiente agrícola pulverulento adecuado, tal como caolín, roca volcánica molida y semejante. Los polvos pueden contener, adecuadamente, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del compuesto.

Es igualmente práctico, cuando es deseable por alguna razón, aplicar el compuesto en la forma de una solución en el seno de un disolvente orgánico apropiado, habitualmente un aceite suave de petróleo, tal como los aceites para pulverizar, que se utilizan ampliamente en agroquímica.

Los insecticidas y los acaricidas se aplican, generalmente, en la forma de una dispersión del ingrediente activo en un vehículo líquido. Es convencional hacer referencia a los grados de aplicación en términos de la concentración de ingrediente activo en el vehículo. El vehículo más ampliamente utilizado es el agua.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse también en la forma de una composición de aerosol. En tales composiciones el compuesto activo se disuelve o se dispersa en un vehículo inerte, que es una mezcla propulsora que genera presión. La composición de aerosol se envasa en un recipiente desde el que la mezcla es dispensada a través de una válvula de atomización. Las mezclas propulsoras comprenden, o bien halocarbonos de punto de ebullición bajo, que pueden mezclarse con disolventes orgánicos, o bien suspensiones acuosas puestas bajo presión con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

La cantidad real de compuesto que ha de aplicarse a los lugares infestados por insectos y ácaros, no es crítica y puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica a la vista de los ejemplos anteriores. Es de esperar, en general, que concentraciones del compuesto desde 10 ppm a 5000 ppm en peso proporcionen un buen control. Con muchos de los compuestos pueden bastar concentraciones desde 100 a 1500 ppm.

El locus al que se aplique un compuesto puede ser cualquier locus habitado por un insecto o un ácaro, por ejemplo cultivos vegetales, árboles frutales y de nuez, vides, plantas ornamentales, animales domesticados, las superficies internas y externas de edificios y el suelo en torno a los edificios.

Debido a la aptitud única de los huevos de los insectos para resistir la acción de los tóxicos, puede ser deseable realizar aplicaciones repetidas para controlar las larvas que hayan surgido de nuevo, como ocurre con otros insecticidas y acaricidas conocidos.

El movimiento sistémico de compuestos de la invención en plantas, puede ser utilizado para el control de plagas sobre una parte de la planta aplicando los compuestos a una parte diferente de ella. Por ejemplo, el control de insectos que se alimentan de las hojas, puede ser controlado mediante irrigación por goteo o aplicación en surcos, o tratando la semilla antes de plantarla. El tratamiento de las semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluso aquellas a partir de las cuales pueden germinar plantas transformadas genéticamente para expresar características especiales. Como ejemplos representativos se incluyen las plantas que expresan proteínas tóxicas para las plagas de invertebrados, tales como el *Bacillus thuringiensis*, u otras proteínas insecticidas, las que expresan resistencia a los herbicidas, tales como la semilla "Roundup Ready[®]", o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan proteínas insecticidas, resistencia a herbicidas, intensificación de la nutrición y/o cualquier otra característica beneficiosa.

Puede emplearse una composición insecticida en forma de cebo, que consiste en compuestos de la presente invención y sustancias atrayentes y/o estimulantes de la comida, para aumentar la eficacia de los insecticidas contra plagas de insectos, en un dispositivo tal como una trampa, una estación de cebo y dispositivos semejantes. La composición de cebo consiste, habitualmente, en una matriz del cebo sólida, semisólida (con inclusión de geles) o líquida que incluye los estimulantes y uno o más insecticidas microencapsulados o sin microencapsular, en una cantidad eficaz para actuar como agentes mortíferos.

Los compuestos de la presente invención (fórmula I) se aplican frecuentemente en conjunción con uno o más de otros insecticidas o fungicidas o herbicidas. para obtener el control de una variedad más amplia de enfermedades por plagas y de malas hierba. Cuando se utilizan en conjunción con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden ser formulados con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclados en el depósito de aplicación con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicados sucesivamente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas,

Algunos de los insecticidas que pueden ser empleados beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: *insecticidas antibióticos* tales como alosamidina y turingiensina; *insecticidas del tipo de lactonas macrocíclicas* tales como espinosad, espinetoram, y otras espinosinas con inclusión de la 21.butenil-espinosina y sus derivados; *insecticidas de avermectina* tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; *insecticidas de milbemicina* tales como lepmectina, milbemectina, milbemicina oxima y moxidectina; *insecticidas arsenicales* tales como arseniato cálcico, acetatoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito potásico y arsenito sódico; *insecticidas biológicos* tales como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, el virus de la granulosis *Cydia pomonella*, la polilla del montecillo herbal del abeto de Douglas NPV, lagarta NPV, *Helicoverpa zea* NPV, el virus de la granulosis de la polilla de la harina de maíz, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photographus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, factor oostático de mouladura de tripsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*; *insecticidas protectores incorporados en plantas* tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35 y VIP3A; *insecticidas botánicos* tales como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, cuasia, rotenona, rianina y sabadilla; *insecticidas de tipo carbamato* tales como bendiocarb y carbarilo; *insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo* tales como benfuracarb, carbofurán, carbosulfán, decarbofurán y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* tales como dimitán, dimetilán, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas de oximas carbamato* tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilcarb, oxamilo, tazimicarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas de metilcarbamato de fenilo* tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; *insecticidas de dinitrofenol* tales como dimex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas fluorados* tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro sódico, hexafluorosilicato sódico y sulfluramida; *insecticidas de formamida* tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, paradiclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cloruro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftalebo, fosfina, fluoruro de sulfuro y tetracloroetano; *insecticidas inorgánicos* tales como bórax, polisulfuro cálcico, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato potásico y tiocianato sódico; *inhibidores de la síntesis de quitina* tales como bistriflurón, buprofezina, clorfluazurón, ciromazina, difluobenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón y triflumurón; *imitadores de hormonas juveniles* tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; *hormonas juveniles* tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de la muda* tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de la muda*: tales como α -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de la muda* tales como diofenolán; *precocenos* tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores del crecimiento de insectos sin clasificar* tales como diciclanilo; *insecticidas análogos de la nereistoxina* tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; *insecticidas nicotinoideos* tales como flonicamid; *insecticidas de nitroguanidina* tales como clotianidina, dinotefurán, imidacloprida y tiametoxam; *insecticidas de nitrometileno* tales como nitenpiram y nitiazina; *insecticidas de piridilmetilamina* tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; *insecticidas organoclorados* tales como bromo-DDT, canfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; *insecticidas cicloclónicos* tales como aldrina, bromocicleno, clorobicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfano, endrina, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzán, isodrina, queleván y mirex; *insecticidas organofosfatados* tales como bromfenvinfós, clorfenvinfós, crotoxfós, diclorvós, dicrotofós, dimetilvinfós, fospirato, heptenofós, metocrotofós, mevinfós, monocrotofós, naled, naftalofós, fosfamidón, propafós, TEPP y tetraclorvinfós; *insecticidas organotiofosfatados* tales como dioxabenzofós, fosmetilán y fentoato; *insecticidas organotiofosfatados alifáticos* tales como acetión, amitón, cadusafós, cloretoxfós, clormefós, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfón, disulfotón, etián, etoprofós, IPSP, isotioato, malatión, metacrifós, oxidemetón-metilo, oxideprofós, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufós y tiometón; *insecticidas organotiofosfatados amídicos alifáticos* tales como amiditián, ciantoato, dimetoato, metil-etoato, formotián, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotión; *insecticidas organotiofosfatados de oximas* tales como clorfoxima, foxima, y metil-foxima; *insecticidas*

organotiofosfatados heterocíclicos tales como azametifós, coumafós, coumitoato, dioxatión, endotión, menazón, morfotión, fosadona, piraclofós, piridafentión y quinotión; *insecticidas organotiofosfatados benzotiopiránicos* tales como diticofós y ticofós; *insecticidas organotiofosfatados benzotriazínicos* tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; *insecticidas organotiofosfatados isoindólicos* tales como dialifós y fosmet; *insecticidas organotiofosfatados isoxazólicos* tales como isoxatión y zolapropofós; *insecticidas organotiofosfatados pirazolopirimidínicos* tales como clorprazofós y pirazofós; *insecticidas organotiofosfatados piridínicos* tales como clorpirifós y metil-clorpirifós; *insecticidas organotiofosfatados pirimidínicos* tales como butatíofós, diazinón, etrimfós, lirimfós, etil-pirimifós, metil-pirimifós, pirimidofós, pirimitato y tebupirimfós; *insecticidas organotiofosfatados quinoxalínicos* tales como quinalfós y metil-quinalfós; *insecticidas organotiofosfatados tiadiazólicos* tales como atidatión, litidatión, metidatión y protidatión; *insecticidas organotiofosfatados triazólicos* tales como isazofós y triazofós; *insecticidas organotiofosfatados fenílicos* tales como azotoato, bromofós, etil-bromofós, carbofenotión, clortiofós, cianofós, citioato, dicaptón, diclofentión, etafós, famfur, fenclorofós, fenitrotión, fensulfotión, fentión, etil-fentión, heterofós, jodfenfós, mesulfenfós, paratión, metil-paratión, fencaptón, fosniclor, profenofós, protiofós, sulprofós, temefós, triclormetafós-3 y trifenofós; *insecticidas de fosfonato* tales como butonato y triclorfón; *insecticidas de fosfonotioato* tales como mecarfón; *insecticidas de etilfosfonotioato fenílicos* tales como fonofós y tricloronat; *insecticidas de fenilfosfonotioato fenílicos* tales como cianofenfós, EPN y leptofós; *insecticidas de fosforamidoato* tales como crufomato, fenamifós, fostietán, mefosfolán, fosfolán y pirimietafós; *insecticidas de fosforamidotioato* tales como acefato, isocarbofós, isofenfós, metamidofós y propetamfós; *insecticidas de fosforodiamida* tales como dimefox, mazidox, mipafox y escradán; *insecticidas oxadiazínicos* tales como indoxacarb; *insecticidas ftalimídicos* tales como dialifós, fosmet y tetrametrina; *insecticidas pirazólicos* tales como acetoprol, etiprol, fipronilo, pirafuprol, piriprol, tebupenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; *insecticidas de ésteres piretroides* tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, gamma-ciflutrina, lambda-ciflutrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metroflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, biorresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, talometrina y transflutrina; *insecticidas de éteres piretroides* tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbute y silafluofeno; *insecticidas de pirimidinamina* tales como flufenerim y pirimidifeno; *insecticidas pirrólicos* tales como clorfenapir; *insecticidas de ácido tetrónico* tales como espiroclifofeno, espiromesifeno y espirotetramat; *insecticidas de tiourea* tales como diafentiurón; *insecticidas de urea* tales como flucufurón y sulcufurón; e *insecticidas sin clasificar* tales como AKD-3088, closantel, crotamitón, ciflumetofeno, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquina, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnón, IKI-2002, isoprotiolano, malonobenzo, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, NNI-9850, NNI-0101, pimetozina, piridabeno, piridialilo, Qcida, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triarateno y triazamato, y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los fungicidas que pueden ser empleados beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinoleína, Ampelomyces, quiscualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, caldo bordelés, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro cálcico, captafol, captán, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, cloroneb, clorotalonil clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) diamónico, diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, ion difenzocuat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, dodina base libre, edifenfós, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, flupicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquiconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, casugamicina, hidrocloreuro de casugamicina hidratado, cresoxim-metilo, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mefenoxam, metalaxilo-M, metam, metamamonio, metam-potasio, metam-sodio, metoconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitroal-isopropilo, nuarimol, octilnona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, perfurazoato, penconazol, pencicurón, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato potásico, sulfato de hidroxiquinoleína potásico, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreuro de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofós, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, quinoxiamina, quinoxifeno, quintoceno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofiam, simeconazol, 2-fenilfenóxido sódico, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido sódico, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclorofós-metilo, tolifluanid, triadimefón, triadimenol, triazoxida, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina,

triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, hidrato, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina

5 1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo: ampropilfós, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalarón, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, sulfato cromato de cinc

10 cobre calcio y cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetán, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de cobre y cinc, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramida, cependazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocetón, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfós, dodicina, drazoxolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropán, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, fluconazol-cis, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrina, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfós, isovallediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolina, N-3,5-

15 diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilataconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb, hidrocloreuro de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadiflor, ticlofeno, tioclorfenim,

20 tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifós, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563 y zarilamid, y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los herbicidas que pueden ser empleados en conjunción con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas amídicos* tales como alidoclor, beflubutanamid, benzadox, bencipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamid, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, flupoxam, fomesafeno,

25 halosafeno, isocarbamid, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilidas* tales como cloranocilo, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzamid, fenasulam, flufenacet, flufenicán, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafeno y prpanilo; *herbicidas de arilalaninas* tales como benzoilprop, flamprom y flamprom-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclo, delaclor, dietatilo, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor,

30 pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclo, terbuclor, tenilclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tales como benzofluor, perfluorona, pirimisulfán y profluazol; *herbicidas de sulfonamidas* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas antibióticos* tales como bilanafós; *herbicidas del ácido benzoico* tales como clorameno, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas del ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribaco y pirimibaco; *herbicidas del ácido pirimidinilobenzoico* tales como piritiobaco; *herbicidas del ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas del ácido picolínico* tales como aminopiridil, clopiralid y picloram; *herbicidas del ácido quinoleinacarboxílico* tales como quinclozaco y quinmeraco; *herbicidas arsenicales* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito potásico y arsenito sódico; *herbicidas de benzoilciclohexanodiona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuritriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo* tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, carboxazol,

40 clorprocarb, diclormato, fenasulam, carbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tales como barbán, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; *herbicidas de oximas de ciclohexeno* tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoxazol* tales como isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida* tales como benzendixona, cimidón-etilo, flumezina, flumicloraco, flumioxazina y flumipropina; *herbicidas de dinitroanilina* tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, fluclozolina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas de dinitrofenol* tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; *herbicidas de éteres difenólicos* tales como etoxifeno; *herbicidas de éteres nitrofenólicos* tales como acifluorfen, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clornitrofen, etnipromid, fluorodifeno, fluoroglicofeno,

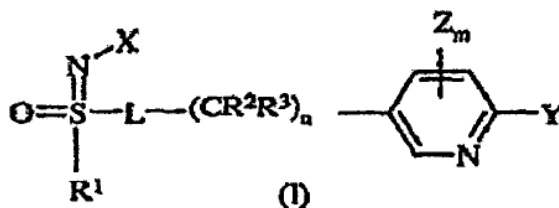
50 fluoronitrofen, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocar4bmato* tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tales como aloraco, cloropón, dalapón, flupropionato, hexafluoroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina e imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato amónico, bórax, clorato cálcico, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato potásico, azida de sodio, clorato sódico y ácido sulfúrico; *herbicidas nitrílicos* tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, diclobenilo, yodobenilo, joxinilo y piracloilo; *herbicidas organofosforados* tales como amiprofós-metilo, anilofós, bensulida, bilanafós, butamifós, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofós; *herbicidas fenólicos* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbón, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos* tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, dicloroprop, dicloprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalop-P y trifop; *herbicidas de fenilenodiaminas* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas pirazolílicos* tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifeno, piroxasulfona y topamezona; *herbicidas*

65

pirazolilfenólicos tales como fluazolato y piraflufeno; *herbicidas piridacínicos* tales como credacina, piridafol y piridato; *herbicidas de piridazinona* tales como brompirazón, cloridazón, dimidazón, flufenpir, metflurazón, norflurazón, oxapirazón y pidanón; *herbicidas piridínicos* tales como aminopirialid, clodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas de pirimidinadiazina* tales como iprimidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, dietamquat, difenzocuat, dicuat, morfamquat y paracuat; *herbicidas de tiocarbamatos* tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, produlfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazilo, tri-alato y vernolato; *herbicidas de tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxán; *herbicidas de tiourea* tales como metiurón; *herbicidas triazínicos* tales como dipropetrina, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* tales como atratón, metometón, prometón, secbumetón, simetón y terbumetón; *herbicidas de metiltiotriazina* tales como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; *herbicidas de triazinona* tales como ametrindiona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrón y metribuzina; *herbicidas triazólicos*: tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tienicarbazona-metilo; *herbicidas de triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracilo* tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, tenacilo y terbacilo; *3-feniluracilos*; *herbicidas de urea* tales como benztiazurón, cumilurón, ciclurón, dicloralurea, diflufenzopir, isonorurón, isourón, metabenztiazurón, monisourón y norurón; *herbicidas de fenilurea* tales como anisurón, buturón, clorbromurón, cloreturón, clorotolurón, cloroxurón, daimurón, difenoxurón, dimefurón, diurón, fenurón, fluometurón, fluotiurón, isoproturón, linurón, metiurón, metildimurón, metobenzurón, metobromurón, metoxurón, monolinurón, monurón, neburón, paraflurón, fenobenzurón, sidurón, tetrflurón y tidiazurón; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimurón, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón, imazosulfurón, mesosulfurón, nicosulfurón, ortosulfamurón, oxasulfurón, primisulfurón, pirazosulfurón, rimsulfurón, sulfometurón, sulfosulfurón y trifloxisulfurón; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfurón, cinosulfurón, etametsulfurón, yodosulfurón, metsulfurón, prosulfurón, tifensulfurón, triasulfurón, tribenurón, triflusulfurón y tritosulfurón; *herbicidas de tiadiazolilurea* tales como butiurón, etidimurón, tebutiurón, tiazafurón y tidiazurón; y *herbicidas sin clasificar* tales como acroleína, alcohol alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclón, butidazol, cianamida cálcica, cambendiclor, clorfenaco, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofán, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclofeno, OCH, oxadiargilo, oxadiazón, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxadeno, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanila, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturón, tripropindán y tritaco.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 X representa CN, NO₂, ó COOR⁴, CONR⁵R⁶ o COR

Y representa halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, CN, NO₂, R¹S, R¹SO-, R¹SO₂-, COOR⁴ ó CONR⁵R⁶;

10 Z representa halógeno, azido, alquilo de C₁-C₄, , alcoxi de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, haloalcoxi de C₁-C₄, arilo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo fenilo, indanilo o naftilo, o heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, N, O o S, en el que los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden estar sin sustituir o pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado, alcoxi de C₁-C₆ halogenado, acilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, arilo, OC(O)alquilo de C₁-C₆, NHC(O)alquilo de C₁-C₆, C(O)H, C(O)Oalquilo de C₁-C₆, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo de C₁-C₆, o C(O)N(alquilo)₂ de C₁-C₆;

15 m representa un número entero de 1- 3;

L representa o bien un enlace sencillo, o bien R¹, S y L, tomados juntos, representan un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

20 R¹ representa alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno de C₃-C₆, haloalqueno de C₃-C₆, o alquino de C₃-C₆, ó -CH₂- en los casos en que R¹, S y L, tomados juntos, representan un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

R² y R³, independientemente, representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ (alcoxi de C₁-C₄), arilalquilo o heteroarilalquilo, o R², C y R³, tomados juntos, forman un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros que contiene, opcionalmente, un átomo de O o N;

n representa un número entero de 0-3; y

25 R⁴, R⁵ y R⁶, independientemente cada uno, representan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, arilo o heteroarilo.

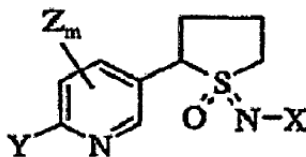
2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z representa halógeno, azido, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄ o haloalcoxi de C₁-C₄.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z representa halógeno y m representa 1.

30 4.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa NO₂ o CN.

5.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R², independientemente, representan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄

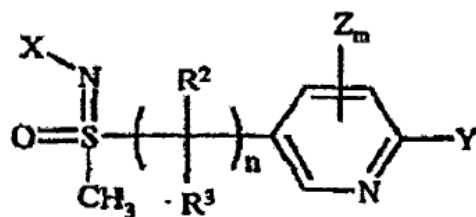
6.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, S y L, tomados juntos, forman un anillo saturado de 5 miembros, y n representa 0, es decir, que tiene la fórmula:



35

en la que X, Y, Z y m son como se ha definido anteriormente.

7.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa CH_3 , L representa un enlace sencillo, es decir, que tiene la estructura:



en la que n es un número entero de 1-3, y X, Y, Z, R^2, R^3 y m son como se ha definido anteriormente.

- 5 8.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y representa halógeno o alquilo de C₁-C₂.
- 9.- Una composición para controlar insectos, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en combinación con un excipiente aceptable desde el punto de vista fitopatológico.
- 10.- Un método de control de insectos, que comprende aplicar al locus que se desea controlar, una cantidad de inactivación de insectos, de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.