

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 511**

51 Int. Cl.:

C07D 213/26 (2006.01)

C07D 213/34 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A01N 47/24 (2006.01)

A01N 47/40 (2006.01)

A01N 51/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 10192786 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2351740**

54 Título: **Composición insecticida que comprende sulfoximinas de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo N-sustituidas**

30 Prioridad:

10.02.2006 US 772108 P
07.08.2006 US 836044 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2013

73 Titular/es:

DOW AGROSCIENCES, LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268-1054, US

72 Inventor/es:

LOSO, MICHAEL, R.;
NUGENT, BENJAMIN, M.;
HUANG, JIM, X.;
ROGERS, RICHARD, B.;
ZHU, YUANMING;
RENGA, JAMES, M.;
HEGDE, VIDYADHAR, B. y
DENMARK, JOSEPH, M.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 415 511 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

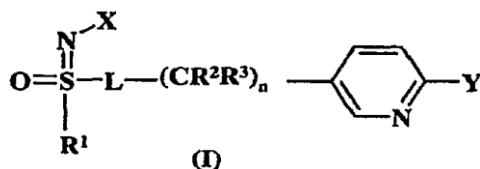
Composición insecticida que comprende sulfoximinas de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo N-sustituidas

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden una sulfoximina de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo N-sustituida y su uso en el control de insectos y algunos otros invertebrados, particularmente áfidos y otros insectos chupadores.

Hay una gran necesidad de nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los insecticidas del uso continuado. Al menos 400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. Es bien conocido el desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tales como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos. Pero se ha desarrollado resistencia incluso a algunos de los insecticidas piretroides más nuevos. Por lo tanto, se necesitan nuevos insecticidas, y en particular compuestos que tengan modos de acción nuevos o atípicos.

La solicitud de patente de EE.UU. 2005/0228027 A1 describe ciertos compuestos sulfoximina que incluyen algunos que contienen grupos (6-alquilpiridin-3-il)alquilo y su uso en el control de insectos. Ahora se ha descubierto que las sulfoximinas de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo han mejorado ampliamente su actividad.

Esta invención se refiere a composiciones útiles para el control de insectos, especialmente útiles para el control de áfidos y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I)



en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R¹ representa alquilo C₁-C₄ ;

R² y R³ independientemente representan hidrógeno, alquilo C₁-C₄ , flúor, cloro o bromo;

n es un número entero de 0 a 3;

Y representa haloalquilo C₁-C₄ ; y

R⁴ representa alquilo C₁-C₃;

y uno o más otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

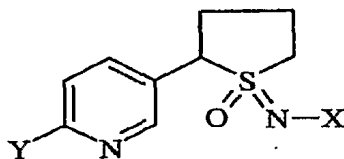
Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen las siguientes clases:

(1) Compuestos de fórmula (I) en los que X es NO₂ o CN, más preferentemente CN.

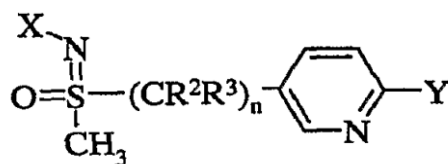
(2) Compuestos de fórmula (I) en los que Y es CF₃.

(3) Compuestos de fórmula (I) en los que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

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



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



en la que $n=1-3$, más preferentemente $n=1$.

Los expertos en la técnica observarán que los compuestos más preferidos en general son aquellos que comprenden combinaciones de las clases anteriores preferidas.

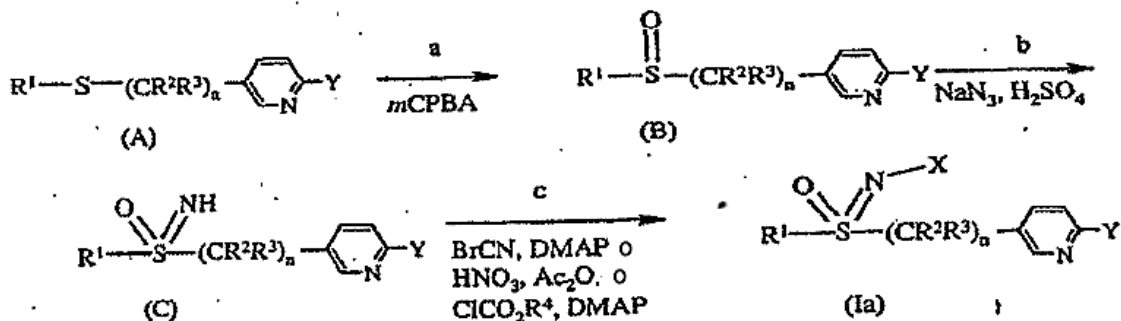
- 5 A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius, y todos los porcentajes son porcentajes en peso salvo que se exponga lo contrario.

A menos que se limite específicamente, el término alquilo (incluidos los términos derivados tal como alcoxi), tal como se usa en este texto, incluye una cadena lineal, cadena ramificada, y grupos cíclicos. Así, grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. El término haloalquilo incluye grupos alquilo
10 sustituidos con átomos de halógeno desde uno hasta el máximo número posible, incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferido flúor.

Los compuestos de fórmula (I) existen como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereoisómeros y enantiómeros. Así, los compuestos de fórmula (I) incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en la técnica observarán que
15 un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y Y son tal como se han descrito previamente y L es un enlace sencillo, pueden prepararse por métodos ilustrados en el Esquema A:

20 Esquema A



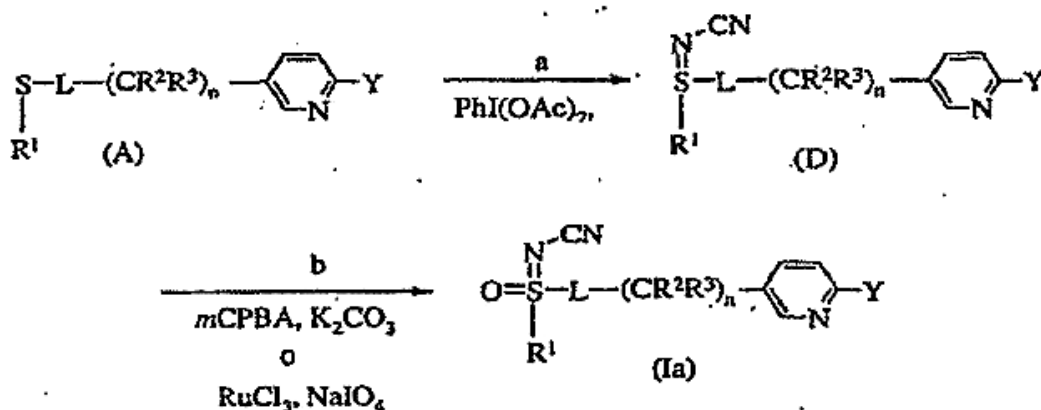
En la etapa **a** del Esquema A, el sulfuro de fórmula (A) se oxida con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA) en un disolvente polar entre 0°C para proporcionar el sulfóxido de fórmula (B). En muchos casos, el diclorometano es el disolvente preferido para la oxidación.

- 25 En la etapa **b** del Esquema A, el sulfóxido (B) se transforma en imina con azida sódica en presencia de ácido sulfúrico concentrado y un disolvente aprótico bajo calentamiento para proporcionar la sulfoximina de fórmula (C). En muchos casos, el cloroformo es el disolvente preferido para esta reacción.

En la etapa **c** del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) puede cianarse con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o nitrado con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo temperatura ligeramente elevada, o carboxilada con clorocformato de alquilo (R^4) en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proporcionar la sulfoximina *N*-sustituida (Ia). Se requiere una base para una cianación y carboxilación
30 eficaces y la base preferida es DMAP, mientras que se usa ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficaz.

- 35 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que X representa CN y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y son tal como se han definido previamente, pueden prepararse mediante el método suave y eficaz ilustrado en el Esquema B.

Esquema B

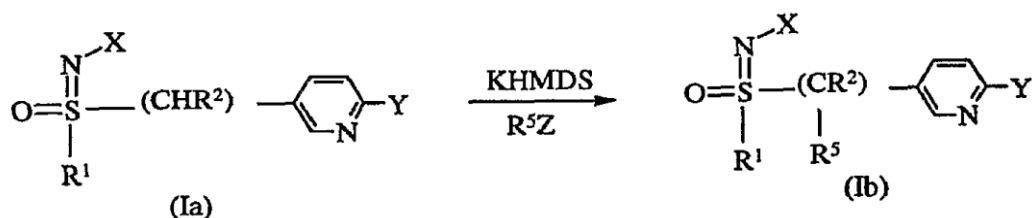


En la etapa **a** del Esquema B, el sulfuro se oxida con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0°C para dar la sulfilimina (D). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico tal como CH_2Cl_2 .

- 5 En la etapa **b** del Esquema B, la sulfilimina (D) se oxida con *m*CPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez del *m*CPBA. Se usan disolventes polares próticos tal como etanol y se usa agua para incrementar la solubilidad de la sulfilimina material de partida y la base empleada. La sulfilimina (D) puede oxidarse también con una disolución acuosa de peryodato de sodio o potasio en presencia del catalizador tricloruro de rutenio hidratado o un catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser un disolvente polar aprótico tal como CH_2Cl_2 , cloroformo, o acetonitrilo.

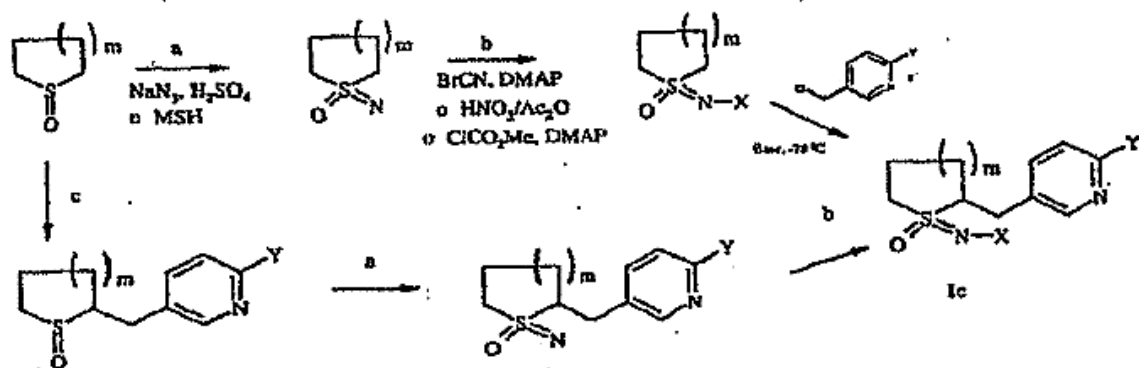
El α -carbono de la sulfoximina *N*-sustituída de fórmula (Ia), es decir, $n=1$, $\text{R}^3 = \text{H}$ en el grupo (CR^2R^3) adyacente de la función sulfoximina *N*-sustituída puede ser además alquilada o halogenada (R^5) en presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDs) par dar las sulfoximinas *N*-sustituídas de fórmula (Ib), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L e Y son tal como se han definido previamente y Z es un grupo saliente apropiado, tal como se ilustra en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro ($\text{R}^5 = \text{alquil}$), bencenosulfonimida ($\text{R}^5 = \text{F}$), tetrachoroetano ($\text{R}^5 = \text{Cl}$), y tetrafluoroetano ($\text{R}^5 = \text{Br}$).

Esquema C



Los compuestos sulfoximina de fórmula (Ic) en la que R^1 , S y L tomados juntos forman un anillo saturado de 4-, 5- ó 6-miembros y $n=1$ puede prepararse mediante los métodos ilustrados en el Esquema D en el que X e Y son tal como se han definido previamente y m 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 se imina con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina en un disolvente aprótico polar para proporcionar sulfoximina. El cloroformo y diclorometano son los disolventes preferidos.

En la etapa **b** del Esquema D, similar a la etapa **c** del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina puede cianarse con bromuro de cianógeno, o nitrado con ácido nítrico seguido de tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o carboxilado con cloroformato de metilo en presencia de una base tal como DMAP para proporcionar una sulfoximina cíclica *N*-sustituida. Se requiere una base para una cianación y carboxilación eficaces y la base preferida es DMAP, mientras que se usa ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficaz.

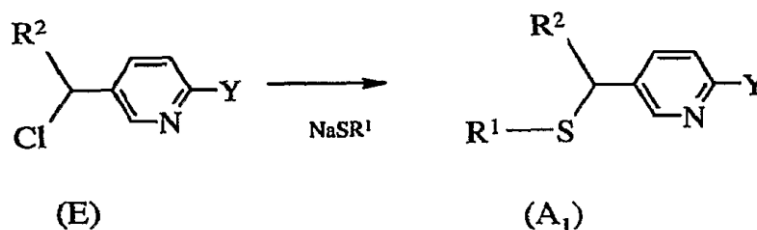
En la etapa **c** del Esquema D, el α -carbono de la sulfoximina *N*-sustituida puede alquilarse con un haluro heteroaromático de metilo en presencia de una base tal como KHMDS o butilitio (BuLi) para dar las sulfoximas *N*-sustituidas deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse mediante una primera α -alquilación de los sulfóxidos para dar sulfóxidos α -sustituidos y luego una iminación del sulfóxido seguido de una *N*-sustitución de la sulfoximina resultante usando las etapas **c**, **a** y **b** respectivamente tal como se ha descrito anteriormente para el Esquema D.

Los sulfuros de partida (A) en el Esquema A pueden prepararse por diferentes vías tal como se ilustra en los Esquemas E, F G, H, I y J.

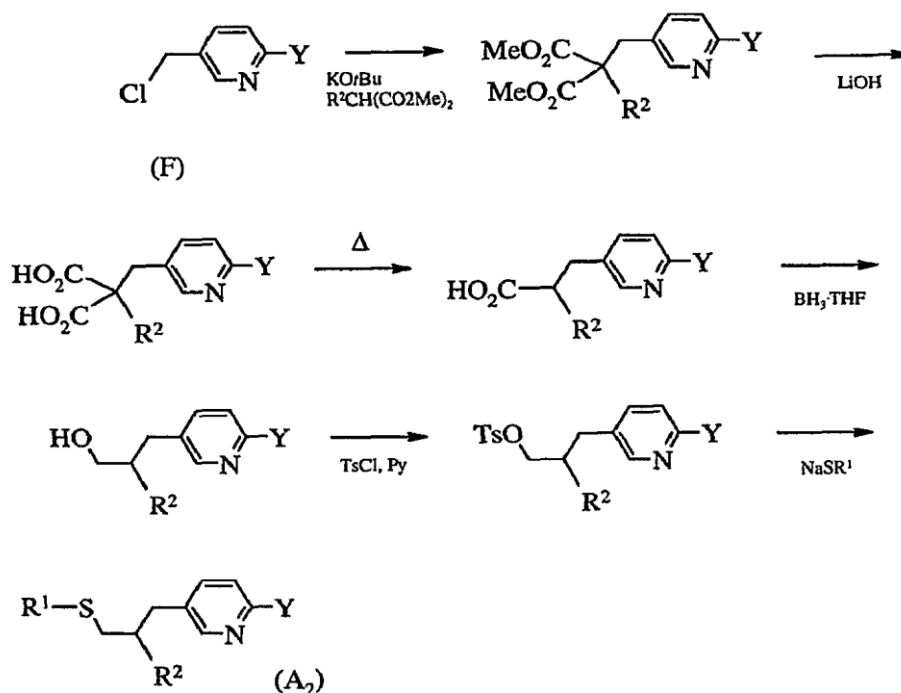
En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A₁), en el que R¹, R² e Y son tal como se han descrito previamente, n=1, y R³ = H, pueden prepararse a partir del cloruro de fórmula (E) mediante sustitución nucleofílica con la sal de sodio de una tiol de alquilo.

Esquema E

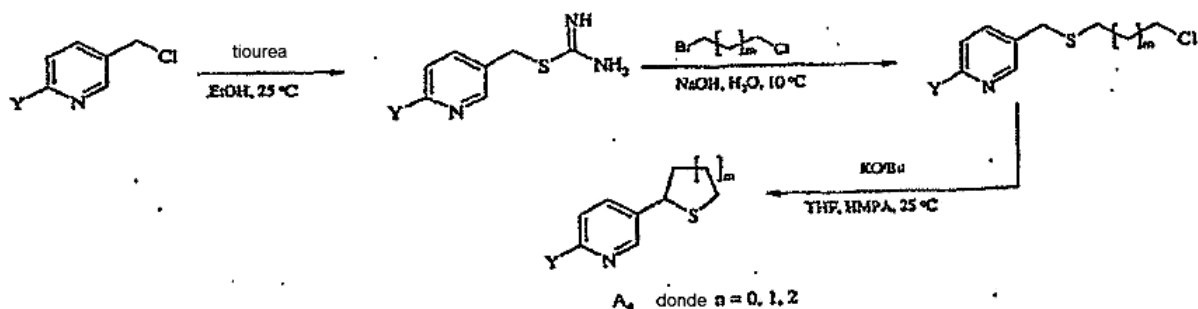


En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A₂), en la que R¹, R² e Y son tal como se han definido anteriormente, n=3, y R³ = H, pueden prepararse a partir del cloruro de fórmula (F) al reaccionar con metilmalonato 2-mono sustituido en presencia de una base tal como terc-butoxido de potasio para proporcionar malonato 2,2-disustituido, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluensulfonilo (cloruro de tosilo) en presencia de una base tal como piridina para dar un tosilato y reemplazamiento del tosilato con la sal de sodio del tiol deseado.

Esquema F

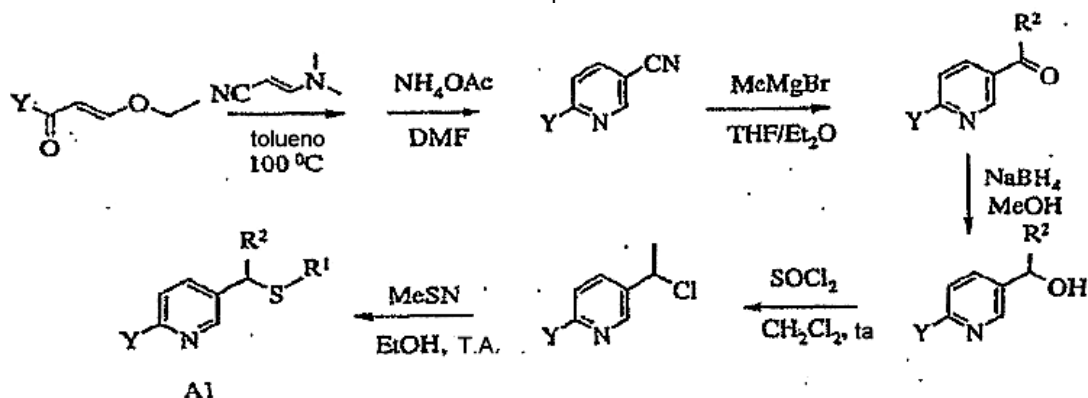


Esquema H



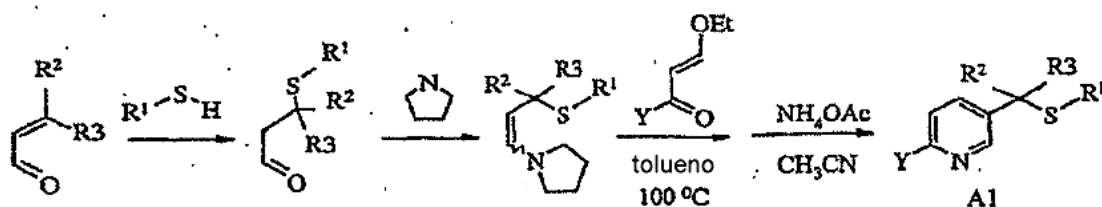
Los sulfuros de fórmula (A_1), en la que R^1 , $R^2 = CH_3$, Y son tal como se han definido previamente, y $R^3 = H$, pueden prepararse alternativamente vía métodos ilustrados en el Esquema I. De la misma manera, la enona apropiada se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y cicla con acetato de amino en DMF para proporcionar el nicotinonitrilo 6-

Esquema I



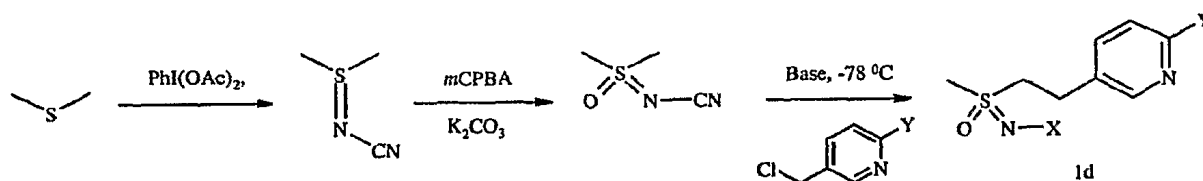
Los sulfuros de fórmula (A_1), en la que $R^1 =$ metilo o etilo, R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo, e Y es tal como se ha definido previamente puede prepararse vía una variación del Esquema I, dibujado en el Esquema J, en el que las enaminas, formadas a partir de la adición de una amina, p.ej., pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehidos apropiadamente sustituidos aldehidos α,β -insaturados, se acoplan con enonas sustituidas y ciclados con acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar los sulfuros deseados (A_1).

Esquema J



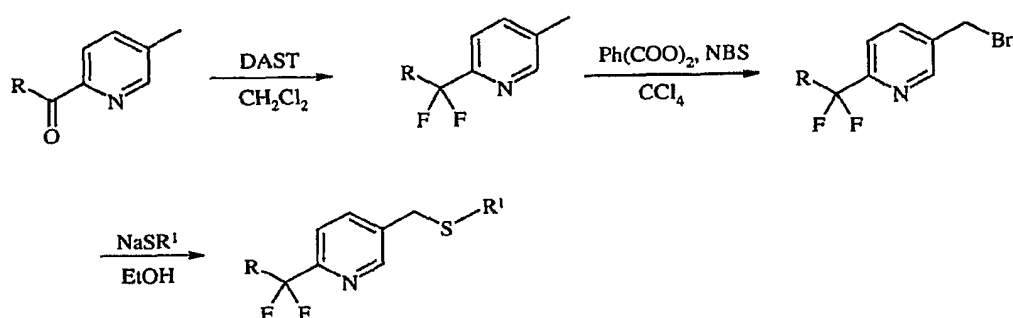
Los compuestos sulfoximina de la fórmula (Id) en la que $n = 2$, R^1 y R^2 son hidrógeno, L es un enlace sencillo, y X e Y son tal como se han definido previamente pueden prepararse mediante el método ilustrado en el Esquema K. El dimetilsulfuro se oxida con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0 °C para dar la correspondiente sulfilmina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico tal como CH_2Cl_2 o THF. La sulfilmina se oxida luego con mCPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez del mCPBA. Se usan disolventes polares próticos tal como etanol y se usa agua para incrementar la solubilidad de la sulfilmina material de partida y la base empleada. El α -carbono de la sulfoximina N-sustituida puede alquilarse con un haluro heteroaromático de metilo en presencia de una base tal como KHMDS o butillitio (BuLi) para dar la sulfoximina N-sustituida deseada. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Esquema K



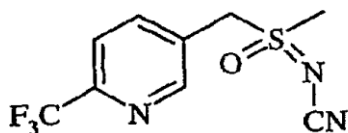
En el Esquema L, los sulfuros de fórmula (A₁), en la que Y es un grupo fluoroalquilo, R¹ es tal como se ha descrito previamente, y n=1 puede prepararse a partir de la 6-acilpiridina o 6-formilpiridina por reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST). La halogenación subsiguiente del grupo 3-metil con NBS seguido de sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil-tiol proporciona el sulfuro deseado.

Esquema L



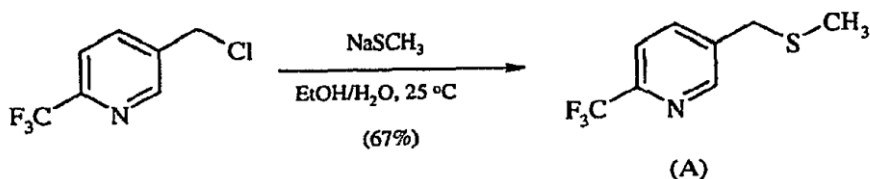
Ejemplos

- 10 Ejemplo I. Preparación de [(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (1)



(1)

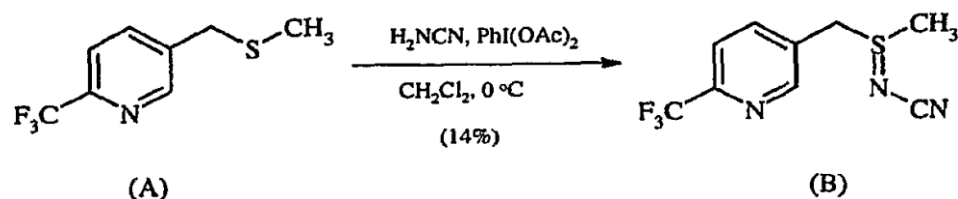
(A)



(A)

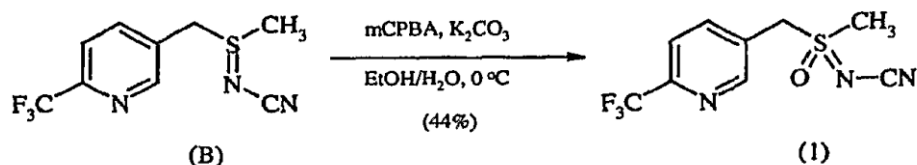
Sobre una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmoles) en dimetilsulfóxido (DMSO; 20 mL) se añadió en una porción tiometóxido de sodio (1,8 g, 26 mmoles). Se observó una reacción exotérmica violenta que volvió la reacción oscura. La reacción se agitó durante 1 h, luego se adicionó lentamente tiometóxido de sodio adicional (0,91 g, 13 mmoles). La reacción se agitó durante toda la noche, después de lo cual se vertió sobre H₂O y algunas gotas de HCl conc. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas, se lavaron con sal muera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (Prep 500, 10 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar el sulfuro (A) como un aceite amarillo pálido (3,6 g, 67 por ciento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H); CG-MS: masa calc para C₈H₈F₃NS [M]⁺ 207. Encontrada 207.

(B)



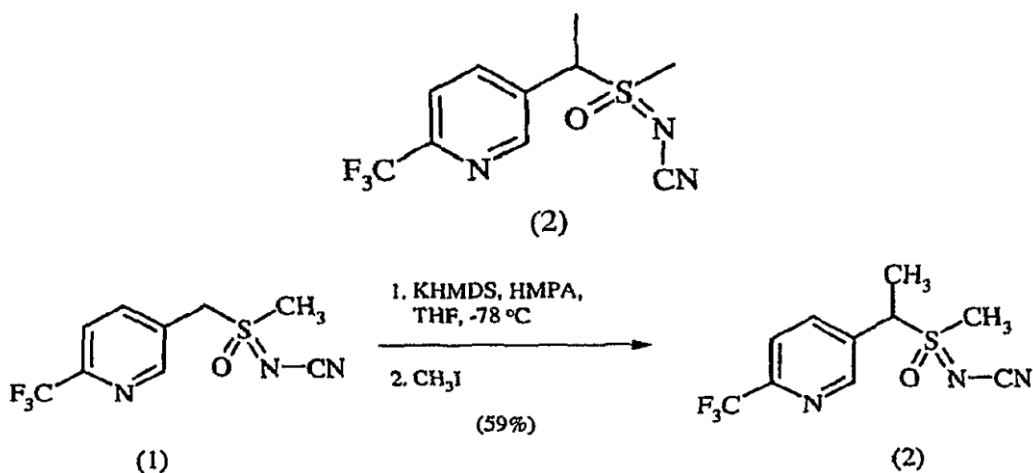
Sobre una disolución de sulfuro (A) (35 g, 17 mmoles) y cianamida (1,4 mg, 34 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C se añadió yodobenzenodiacetato (11,0 g, 34 mmoles) de una vez. La reacción se agitó durante 30 min, luego se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL), y las fases combinadas de CH_2Cl_2 y acetato de etilo se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo se trituró con hexanos y se purificó por cromatografía (chromatotron, 60 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (B) como una goma amarilla (0,60 g, 14 por ciento). IR (película) 3008, 2924, 2143 1693 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 2,9 (s, 3H); CL-MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,04. Encontrada 248.

(C)



Sobre una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA; 80 por ciento, 1,0 g, 4,9 mmoles) en EtOH (10 mL) a 0°C se añadió una disolución de K_2CO_3 (1,4 g, 10 mmoles) en H_2O (7 mL). La disolución se agitó durante 20 min, luego se añadió una disolución de sulfilimina (B) (0,60 g, 2,4 mmoles) en EtOH (20 mL) de una vez. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se paró luego con bisulfito de sodio ac. y la mezcla se concentró para retirar el etanol. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfoximina (1) como un sólido blanquecino (0,28 g, 44 por ciento). P.f. = $135\text{--}137^\circ\text{C}$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); CL-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264,04. Encontrada 263,92.

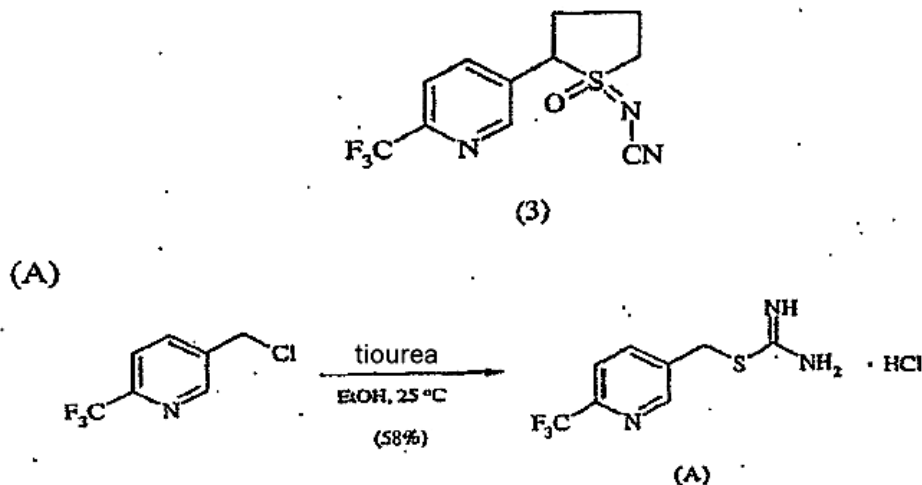
Ejemplo II. Preparación de [1(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (2)



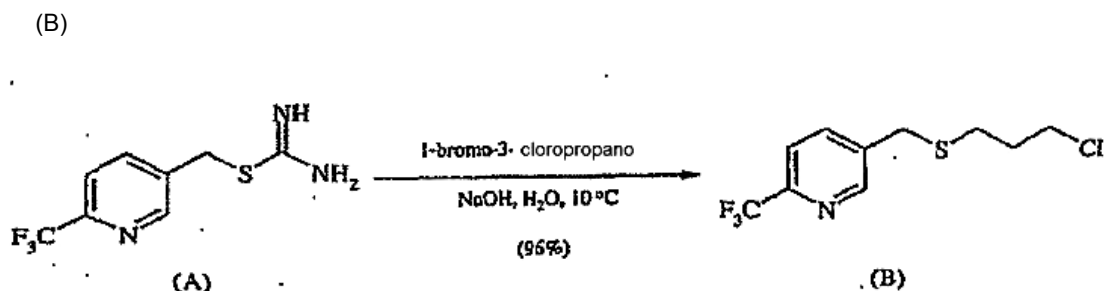
Sobre una disolución de sulfoximina (1) (50 mg, 0,19 mmoles) y hexametildisilazano (HMPA; 17 μL , 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (THF; 2 mL) a -78°C se añadió hexametildisilazano (KHMDS; 0,5 M en tolueno, 420 μL , 0,21

mmoles) gota a gota. La solución se agitó a -78°C durante 20 min adicionales, después de lo cual se añadió yodometano (13 μL , 0,21 mmoles). La reacción se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual se paró con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 70 por ciento acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar la sulfoximina (2) como una mezcla 2: 1 de diastereoisómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereoisómero mayoritario) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (c, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); (diastereoisómero minoritario) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (c, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); CL-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,06. Encontrada 278,05.

Ejemplo III Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-oxido-tetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidenocianamida (3)

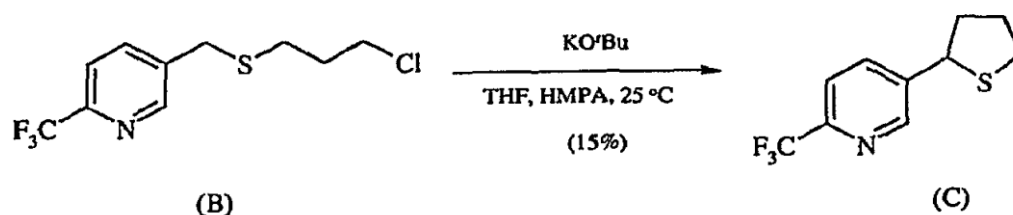


Sobre una suspensión de tiourea (1,2 g, 16 mmoles) en EtOH (25 mL) se añadió una disolución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante el cual se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para dar el hidrocloreto de amidina deseado como un sólido blanco (2,4 g, 58 por ciento). P.F. = $186-188^{\circ}\text{C}$. No se hicieron más intentos de purificar el producto. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,9 (sa, 4H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,2 (s, 2H); CL-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,05. Encontrada 236,01.



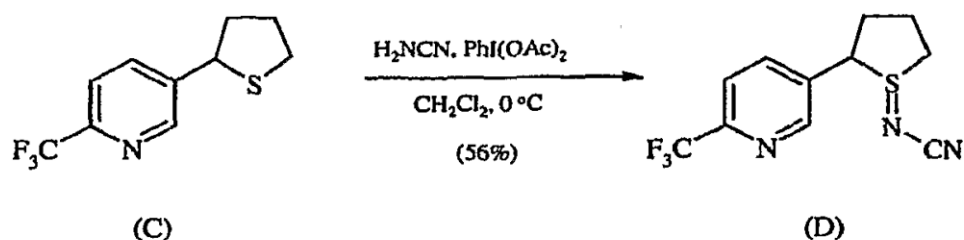
Sobre una disolución de hidrocloreto de amidina (A) (1,8 g, 6,8 mmoles) en H_2O (12 mL) a 10°C se añadió NaOH 10 N (0,68 mL, 6,8 mmoles), que dió como resultado la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a 100°C durante 30 min, luego se enfrió a 10°C . Luego se añadió NaOH 10 N (0,68 mL, 6,8 mmoles) adicional, seguido de 1-bromo-3-cloropropano (0,67 mL, 6,8 mmoles) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal muera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el sulfuro (B) como un aceite incoloro (1,7 g, 96 por ciento). No se hicieron más intentos de purificar el producto. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (quint, 2H).

(C)



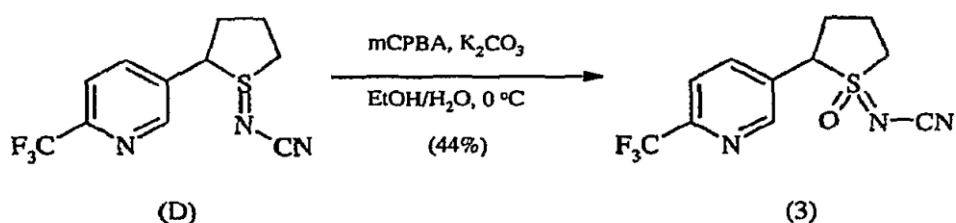
5 Sobre una suspensión de *tert*-butoxido potásico (1,5 g, 13 mmoles) en THF (12 mL) se añadió HMPA (1,7 mL, 10 mmoles) seguido de una solución de sulfuro (B) (1,8 g, 6,7 mmoles) en THF (3 mL) gota a gota. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente toda la noche, seguido de concentración y purificación por cromatografía (Biotage, 40 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto ciclado (C) como un aceite naranja (230 mg, 15 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,6 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H).

(D)



10 Sobre una disolución de sulfuro (C) (230 mg, 0,99 mmoles) y cianamida (83 mg, 2,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C se añadió yodobencenodiacetato (350 mg, 1,1 mmoles) de una vez. La reacción se agitó durante 3 h, luego se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (D) como un aceite naranja (150 mg, mezcla de diastereoisómeros, 56 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,8 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H).

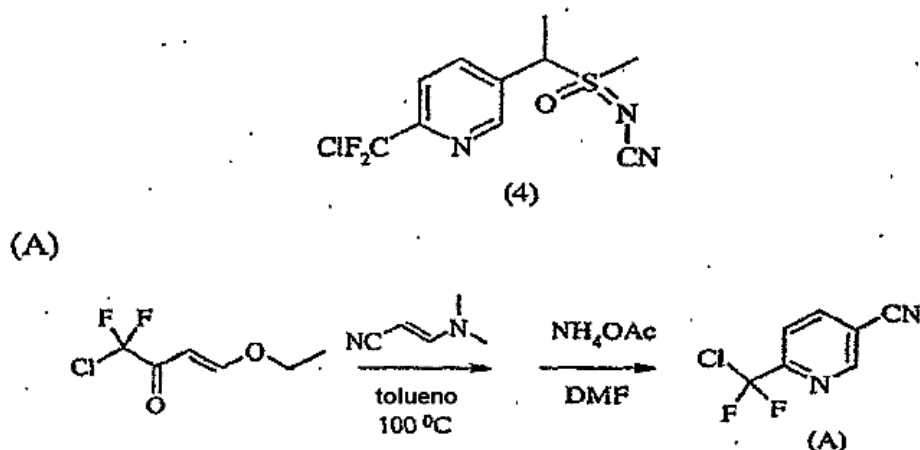
(E)



15 Sobre una disolución de mCPBA (80 por ciento, 180 mg, 0,82 mmoles) en EtOH (3 mL) a 0°C se añadió una disolución de K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmoles) en H_2O (1,5 mL). La disolución se agitó durante 20 min, luego se añadió una disolución de sulfilimina (D) (150 mg, 0,55 mmoles) en EtOH (2 mL) de una vez. La reacción se agitó a 0°C durante 45 min, después de lo cual el disolvente se decantó a un matraz separado y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se mezcló con CHCl_3 , se filtró, y se concentró para proporcionar la sulfoximina pura (3) como un aceite incoloro (72 mg, 44 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (1,5:1 mezcla de diastereoisómeros) 8,8 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,7 (c, 1H), 4,6 (c, 1H), 4,0-3,4 (m, s, 4H), 3,0-2,4 (m, 8 H); CL-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,06. Encontrada 289,99.

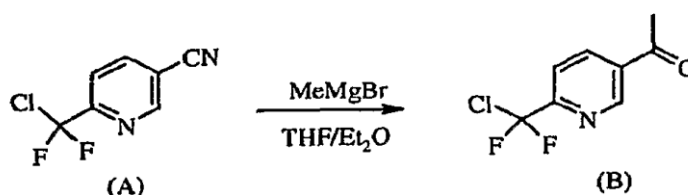
20

Ejemplo IV. Preparación de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4).



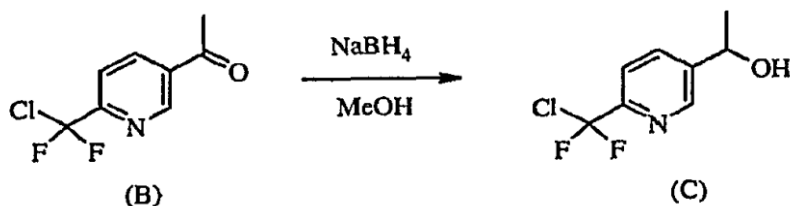
(3E)-1-Cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmoles) se disolvió en tolueno seco (40 mL) y se trató con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4,61 g, 48 mmoles) a temperatura ambiente. La disolución se calentó a 100°C durante 3,5 h. Luego el disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla resultante se redisolvió en DMF (20 mL), se trató con acetato de amonio (4,62 g, 60 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter-CH₂CH₂ (1:2, v/v) dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con sal muera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar 3,1 g of 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) como un aceite ligeramente coloreado con un 41 por ciento de rendimiento. CG-MS: masa calc para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Encontrada 188.

(B)



6-[Cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g, 15,8 mmoles) se disolvió en éter anhidro (25 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio 3M en hexano (6,4 mL, 19 mmoles) con una jeringa. Terminada la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 h y luego a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se paró lentamente con una disolución acuosa de ácido cítrico 1N a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH se ajustó a pH 7 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con sal muera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. La mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con acetona al 15 por ciento en hexano para dar 0,88 g del producto deseado 1-[6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il]-etanona (B) como un aceite marrón con un rendimiento del 30 por ciento. CG-MS: masa calc para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Encontrada 205.

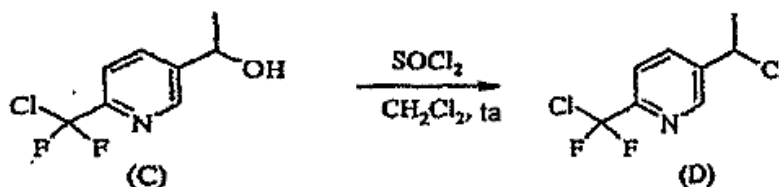
(C)



Sobre una disolución de 1-[6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il]etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmoles) en MeOH (10 mL) a 0°C se añadió NaBH₄ (0,16 g, 4,14 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió una disolución acuosa de HCl 2 M hasta que el pH alcanzó 7. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró, y se

secó a vacío para dar 0,798 g de 1-[6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il]etanol (C) analíticamente puro por GC-MS como un aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 93 por ciento. CG-MS: masa calc para $C_8H_6ClF_2NO$ $[M]^+$ 207. Encontrada 207.

(D)

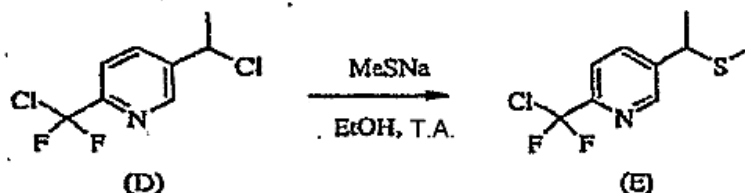


5

Sobre una disolución de 1-[6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il]etanol (0,78 g, 3,77 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,54 mL, 7,54 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 1h, la reacción se paró lentamente con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y las dos fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se secó a vacío para dar 0,83 g del crudo 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) como un aceite marrón con un rendimiento del 98 por ciento, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción. CG-MS: masa calc para $C_8H_7Cl_2F_2N$ $[M]^+$ 225. Encontrada 225.

10

(E)

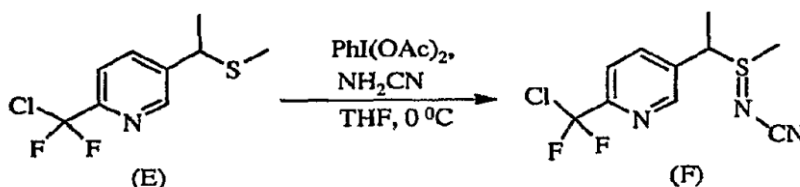


15

Sobre una disolución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmoles) en etanol (10 mL) se añadió tiometóxido de sodio (0,52 g, 7,4 mmoles) bajo agitación en una porción a $0^\circ C$. Después de 10 min, la mezcla se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente etanol se retiró luego a presión reducida y el residuo se retomó en éter/ CH_2Cl_2 y sal muera. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 una vez más. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, se purificó sobre gel de sílice usando 5 por ciento de acetato de etilo en hexano para dar 0,348 g de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) con 40 por ciento de rendimiento CG-MS: masa calc para $C_9H_{10}ClF_2NS$ $[M]^+$ 237. Encontrada 237.

20

(F)

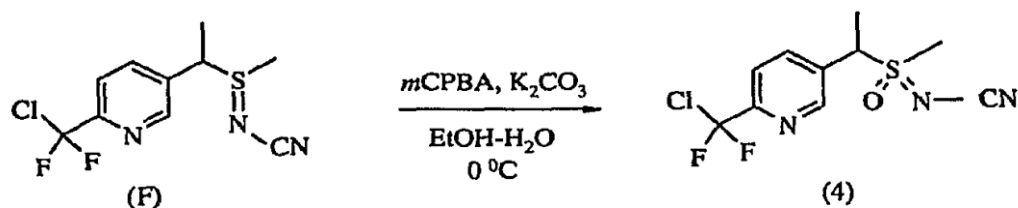


25

Sobre una disolución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmoles) y cianamida (0,058 g, 1,35 mmoles) en THF (7 mL) se añadió diacetato de yodobenzeno (0,44 g, 1,35 mmoles) en una porción a $0^\circ C$ y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. Luego el disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con sal muera medio saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, se purificó sobre gel de sílice usando 50 por ciento de acetona en hexano par dar 0,175 g de (1-[6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il]etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (F) como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 48 por ciento. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); CL-MS: masa calc para $C_{10}H_{10}ClF_2N_3S$ $[M+1]^+$ 278. Encontrada 278.

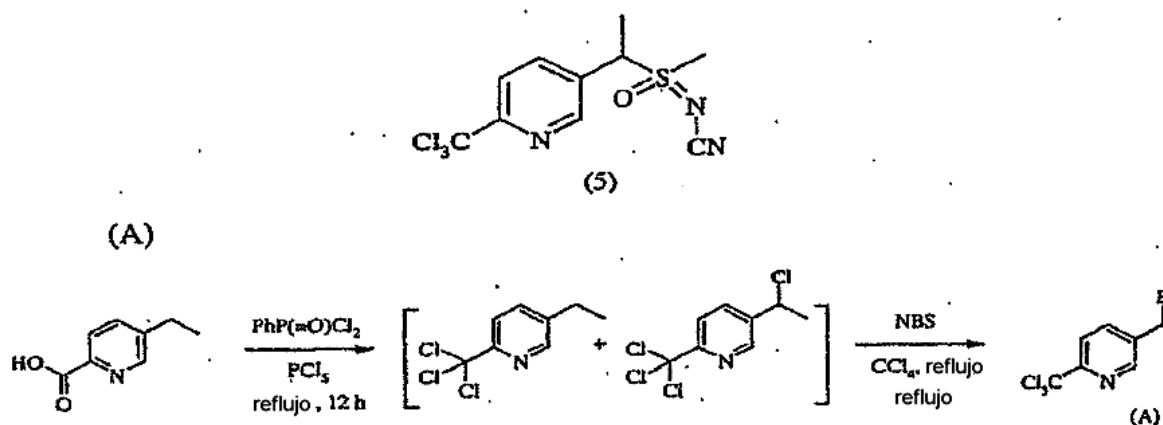
30

(G)



Sobre una disolución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil-(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (F) (0,16 g, 0,6 mmoles) en etanol (10 mL) se añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio al 20 por ciento (1,24 g, 1,8 mmoles) a 0°C bajo agitación. Después de 10 min agitando, se añadió mCPBA al 80 por ciento (0,19 g, ca 0,9 mmoles) a la mezcla, que se agitó a 0°C durante 2 h después de lo cual la reacción se paró con una espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayoría del disolvente etanol se retiró bajo presión reducida y se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato NaHCO_3 -sal muera (1:1, v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetona en hexano 35-50 por ciento como eluyente para dar 0,092 g del producto 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil(metil)oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4) como un aceite incoloro con un rendimiento del 57 por ciento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,73 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,16 y 3,11 (2 s, 3H, mezcla de dos diastereoisómeros en grupos $\alpha\text{-CH}_3$ entre la sulfoximina y el resto de piridina), 2,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); CL-MS: masa calc para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}-1]^+$ 292. Encontrada 292.

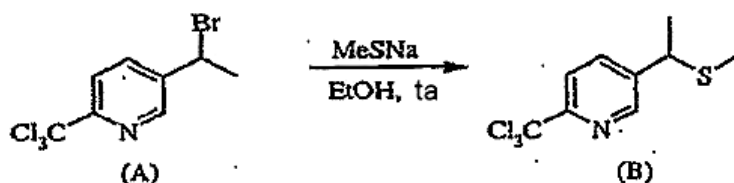
Ejemplo V. Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (5).



Se agitó una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmoles), dicloruro de fenil-fosfónico (2,8 g, 14,3 mmoles), pentacloruro de fósforo (7,7 g, 32 mmoles) y se calentó lentamente. Una vez que se formó un líquido amarillo claro, la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, los volátiles se retiraron bajo presión reducida. Se vertió el residuo cuidadosamente sobre una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio enfriada con un baño de hielo. La fase acuosa se extrajo luego con CH_2Cl_2 dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con sal muera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó parcialmente sobre gel de sílice con EtOAc en hexano al 10 por ciento para dar 2,7 g de un producto crudo que contenía ambos 5-etil-2-(triclorometil)piridina y 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada 3:1 (datos de CG, masa calc para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ y $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 223 y 257 respectivamente. Encontrada 223 y 257 respectivamente).

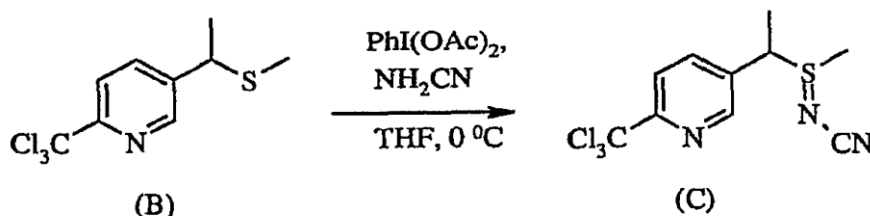
Una mezcla del producto crudo antes mencionado (2,6 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) se trató luego con 80 por ciento de *N*-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,66 g, 0,275 mmoles) y luego se mantuvo a reflujo toda la noche. El sólido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando 4 por ciento de EtOAc en hexano para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) como un sólido amarillo. El rendimiento combinado de las dos etapas fue del 25 por ciento. CG-MS: masa calc para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}$ $[\text{M}-1\text{-Cl}]^+$ 266. Encontrada 266.

(B)



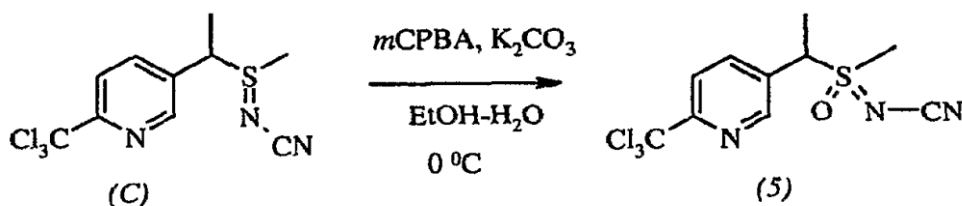
Una disolución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmoles) en etanol (15 mL) se trató con tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,29 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente etanol se retiró luego a presión reducida y el residuo se retomó en CH₂Cl₂ y sal muera. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando 5 por ciento de EtOAc en hexano para dar 0,57 g de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) parcialmente puro con un rendimiento del 67 por ciento de crudo. CG-MS: masa calc para C₉H₁₀Cl₃NS [M]⁺ 269. Encontrada 269.

(C)



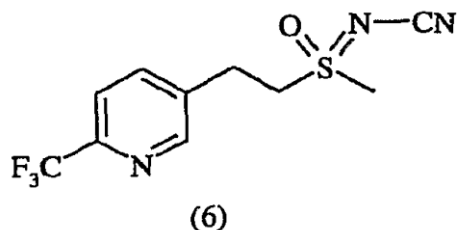
Sobre una disolución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) (0,55 g, 2,3 mmoles) y cianamida (0,097 g, 2,3 mmoles) en THF (7 mL) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (0,75 g, 2,3 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 50 por ciento en hexano para dar 0,254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) como un sólido blanco con un rendimiento del 40 por ciento. RMN ¹H para la mezcla diastereoisomérica (300 MHz, d₆-acetona) δ 8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 1,88-1,92 (m, 3H).

(D)

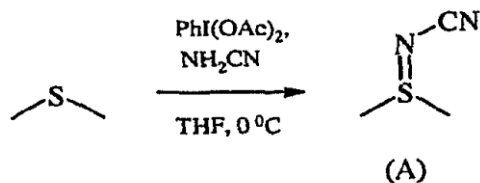


Sobre una disolución agitada de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (0,20 g, 0,65 mmoles) en etanol (15 mL) se añadió una disolución acuosa al 20 por ciento de carbonato de potasio (1,3 mL) a 0°C, seguido de la adición de mCPBA al 80 por ciento. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0°C y luego se paró con tiosulfato de sodio sólido. La mayoría del disolvente se evaporó y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado-sal muera 1:1 (v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 40 por ciento en hexano para dar 0,10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (5) como un aceite incoloro con un rendimiento del 50 por ciento. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15 (c, 1H), 3,37 y 3,28 (2 s, 3H, una mezcla de dos diastereoisómeros en los grupos α-CH₃ entre la sulfoximina y el resto de piridina), 2,03 (d, 3H); CL-MS: masa calc para C₁₀H₁₂Cl₃N₃OS [M+1]⁺ 328. Encontrada 328.

Ejemplo VI. Preparación de [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (6).

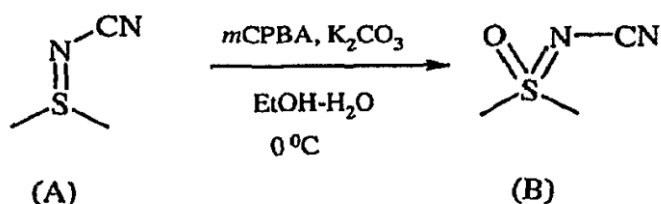


(A)



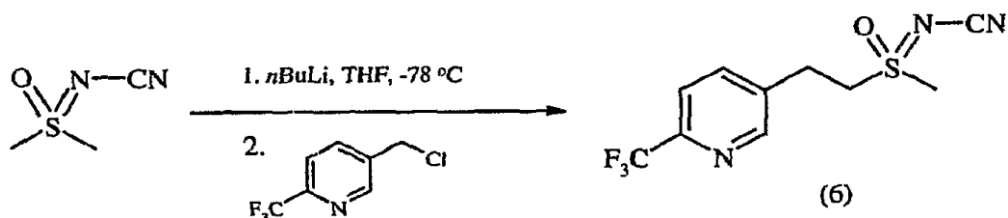
Sobre una disolución de sulfuro de dimetilo (10,0 g, 161 mmoles) y cianamida (6,7 g, 161 mmoles) en THF (500 mL) a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (51,8 g, 161 mmoles) de una vez. Se dejó agitando a 0°C durante 30 min, luego se dejó evolucionar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y se purificó pasando a través de un tapón de gel de sílice, primero con 100 por cien de hexanos, luego con 100 por cien de acetona, proporcionando sulfilimina (A) como un aceite incoloro = 13,4 g (82 por ciento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,8 (s, 6H); CG-MS: masa calc para C₃H₆N₂S [M]⁺, 102. Encontrada 102.

(B)



A una disolución de mCPBA (80 por ciento, 25,3 g, 147 mmoles) en EtOH (450 mL) a 0°C se añadió una disolución de K₂CO₃ (40,6 g, 294 mmoles) en H₂O (340 mL). Después de 20 min, se añadió sulfilimina (10,0 g, 98 mmoles) en EtOH (150 mL) de una vez. La suspensión se agitó a 0°C durante 90 min, después de lo cual la mezcla del crudo de reacción se concentró para retirar el EtOH, luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de NaHCO₃ ac. sat. (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar la sulfoximina (B) como un sólido amarillo = 1,310 g (10 por ciento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (s, 6H); CG-MS: masa calc para C₃H₆N₂OS [M]⁺, 118. Encontrada 118.

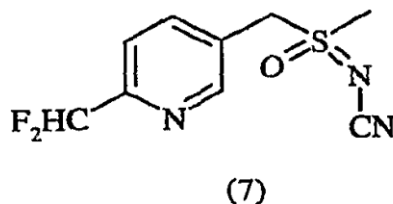
(C)



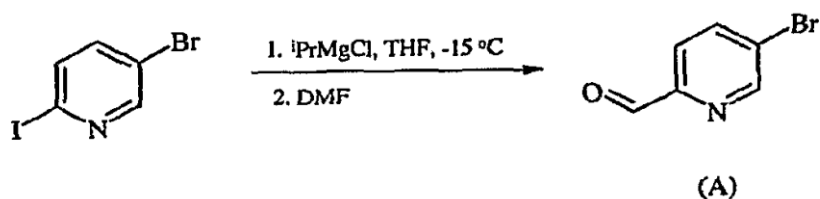
A una disolución de sulfoximina (100 mg, 0,85 mmoles) en THF (2 mL) a -78°C se añadió nBuLi (2,5 M, 340 µL, 0,85 mmoles) gota a gota. La disolución se dejó agitando durante 20 min, luego se añadió 5-(clorometil)-2-trifluorometil piridina (170 mg, 0,85 mmoles). La disolución se dejó agitando a -78°C durante 2 h adicionales, luego se paró con cloruro de amonio satd ac. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (40 por ciento EtOAc/80 por ciento hexanos) para proporcionar [2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil]metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (6) como un sólido amarillo = 14,5 mg (6 por ciento); mp = 83-87°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74

(d, 1H), 3,58-3,79 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); CL-MS (ELSD): masa calc para $C_{10}H_{11}F_3N_3OS$ $[M+H]^+$, 278. Encontrada 278.

Ejemplo VII. Preparación de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7)

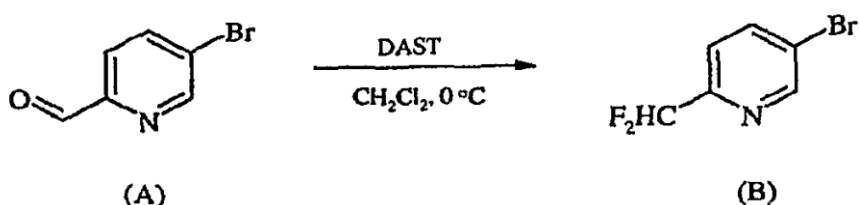


(A)



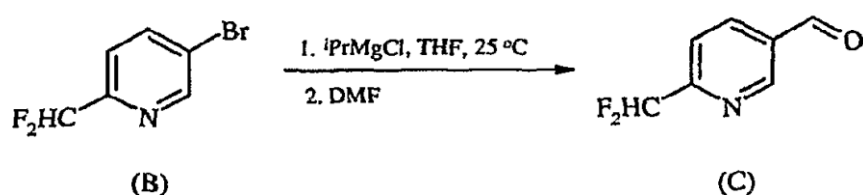
- 5 Sobre una disolución de 2-yodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmoles) en THF (100 mL) a -15°C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M, 35 mL, 70 mmoles) gota a gota en una proporción tal que la temperatura de la reacción no excedió de 0°C . La reacción se agitó a -15°C durante 1 h, luego se añadió DMF (7,5 mL, 97 mmoles) gota a gota en una proporción tal que la temperatura de la reacción no excedió de 0°C . La reacción se agitó durante 30 min, luego se dejó evolucionar a temperatura ambiente durante una 1 h adicional. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl 2 N (80 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C . Se dejó agitando durante 30 min, se añadió NaOH 2 N hasta que se alcanzó pH 7. La fase orgánica se separó luego y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (SiO_2 , 10 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7,3 g, 60 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

(B)



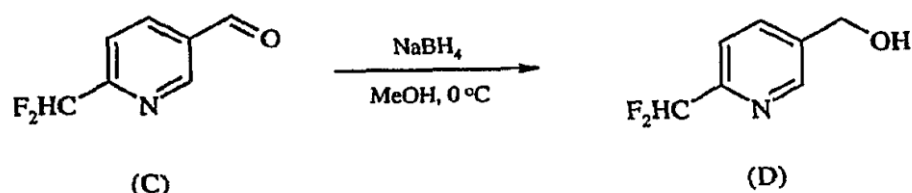
- 15 Sobre una disolución fría de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) (7,0 g, 38 mmoles) en CH_2Cl_2 (300 mL) a -78°C se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 10,8 mL, 83 mmoles). La reacción se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente a lo largo de 6 h, luego se paró lentamente con H_2O , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación sobre un tapón de gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2) proporcionó 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como cristales marrones (5,3 g, 67 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

(C)



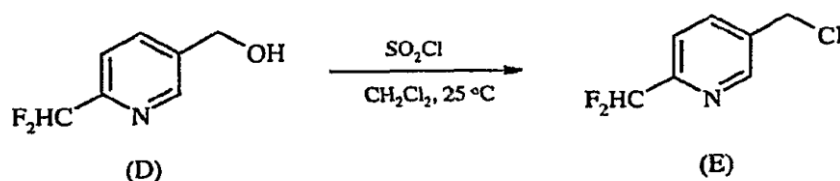
5 Sobre una disolución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmoles) en THF (40 mL) a 25°C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M, 8,6 mL, 17 mmoles) gota a gota. La reacción se dejó agitando durante 2 h, luego se añadió DMF (660 µL, 8,6 mmoles) y la reacción se agitó durante 22 h adicionales. La reacción se paró con HCl 2M y se basificó con NaOH 1M hasta que se alcanzó pH 7. La fase orgánica se separó luego y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (10 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) como un aceite naranja (320 mg, 24 por ciento).

(D)



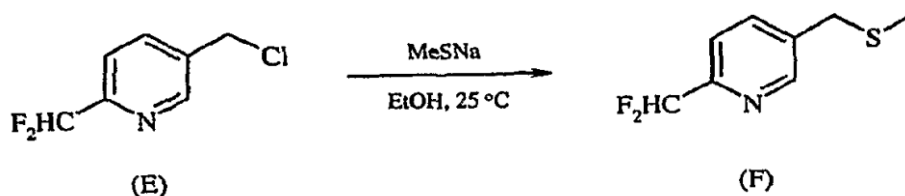
10 Sobre una disolución de 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3,2 mmoles) en MeOH (10 mL) a 0°C se añadió NaBH₄ (60 mg, 1,6 mmoles). La reacción se dejó agitando durante 30 min, luego se añadió HCl 2M hasta que se alcanzó pH 2. La disolución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) como un aceite naranja (420 mg, 82 por ciento) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

(E)



15 Sobre una disolución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente se añadió SOCl₂ (230 µL, 3,1 mmoles). La reacción se dejó agitando durante 1 h, luego la reacción se paró lentamente con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar La disolución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como un aceite marrón rojizo (490 mg, 98 por ciento) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

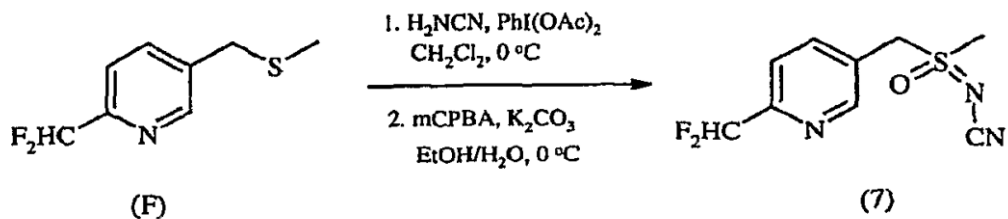
(F)



25 Sobre una disolución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3,3 mmoles) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmoles) en EtOH (3 mL). La reacción se dejó agitando durante 9 h, luego la reacción se concentró, se retomó en Et₂O, y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) como un aceite naranja (422 mg, 81 por ciento) que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H).

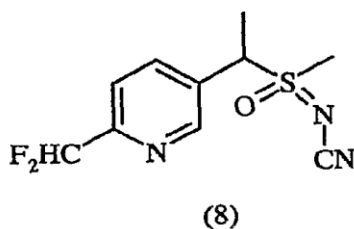
30

(G)

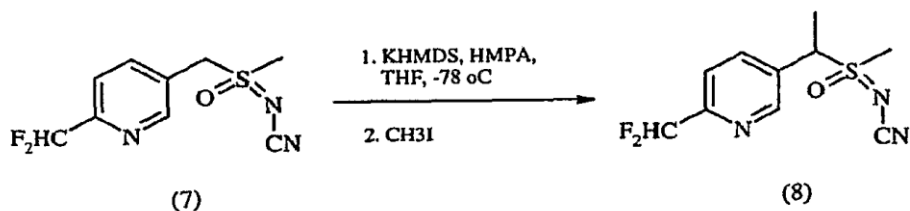


[(6-Difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) se sintetizó a partir de 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en dos etapas tal como se describe en los Ejemplos I-B y I-C. Aislado como un sólido blanco (51 por ciento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,7 (dd, 2H), 3,2 (s, 3H); CL-MS (ELSD): masa calc para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246. Encontrada 246.

Ejemplo VIII. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8)

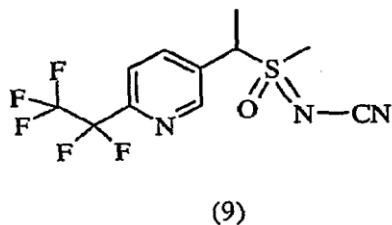


(A)

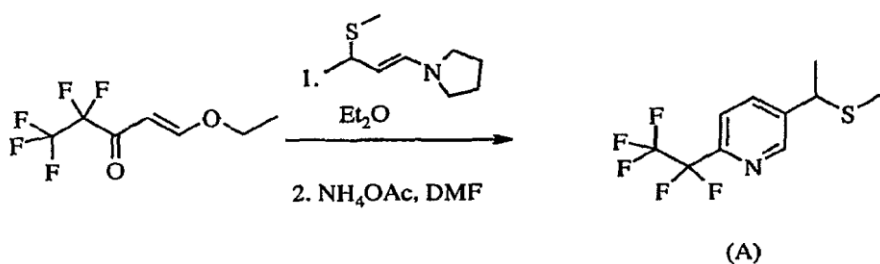


[1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8) se sintetizó a partir de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) en una etapa tal como se describe en el Ejemplo II. Aislado como un aceite incoloro (74 por ciento) y una mezcla de diastereoisómeros 1:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de dos diastereoisómeros) 8,7 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (t, 2H), 4,6 (c, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 6H); CL-MS (ELSD): masa calc para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260. Encontrada 260.

Ejemplo IX. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9)

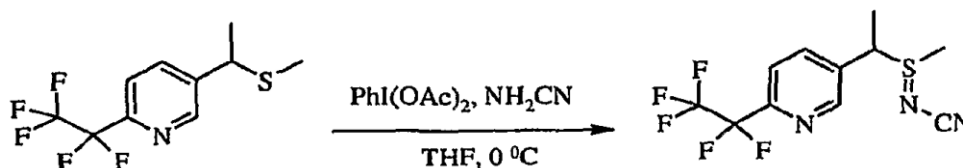


(A)



Se trató (E)-1-etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1,09 g, 5 mmoles) en etiléter anhidro (5 mL) con 1-((E)-3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina (0,85 g, 5 mmoles) en 2 mL de éter seco a -15°C durante un periodo de 5 min y la reacción continuó durante 20 min. Luego la temperatura se dejó alcanzar la temperatura ambiente y la reacción continuó durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en DMF anhidra (5 mL). Se añadió acetato de amonio (0,58 g, 7.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con éter. La fase orgánica combinada se lavó con sal muera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 8 por ciento en hexano (v/v) para dar 0,16 g del deseado 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) como un aceite marrón con un rendimiento del 12 por ciento. CG-MS: masa calc para C₁₀H₁₁F₅N₃S [M]⁺ 271. Encontrada 271.

(B)

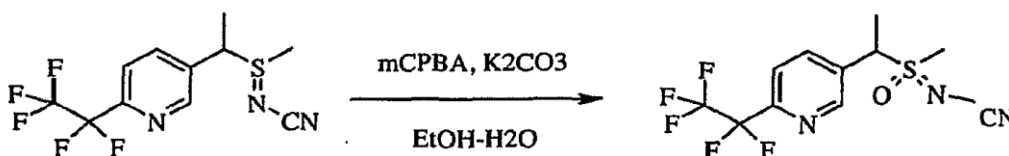


(A)

(B)

Sobre una disolución agitada de 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoro-etilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmoles) y cianamida (0,025 g, 0,6 mmoles) en THF (3 mL) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (0,19 g, 0,6 mmoles) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h y luego a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se retiró a vacío y la mezcla resultante se suspendió en sal muera-NaHCO₃ saturado (9:1), que se extrajo luego con CH₂Cl₂-EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se secó para dar 0,16 g of (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (B) como un aceite marrón con un rendimiento del 85 por ciento. CL-MS: masa calc para C₁₁H₁₀F₅N₃S [M]⁺ 311,28. Encontrada [M-I]⁺ 309,84

(C)

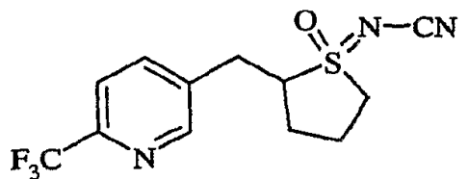


(B)

(9)

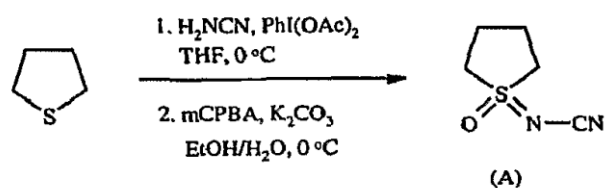
Sobre una disolución agitada del 80 por ciento de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,17 g, aproximadamente 0,8 mmoles) en etanol (3 mL) enfriada a 0°C se añadió carbonato de potasio acuoso al 20 por ciento (1,0 mL, 1,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 min. Luego se añadió (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (B) de una vez y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se paró con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayoría del disolvente se evaporó y se añadió una disolución de sal muera y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 10 por ciento en CH₂Cl₂ (v/v) para dar 0,089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (9) como un sólido blanco con un rendimiento del 54 por ciento. CL-MS: masa calc para C₁₀H₁₀F₅N₃OS [M]⁺ 327,28. Encontrada [M-I]⁺ 325,83

Ejemplo X. Preparación de 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (**10**)



(10)

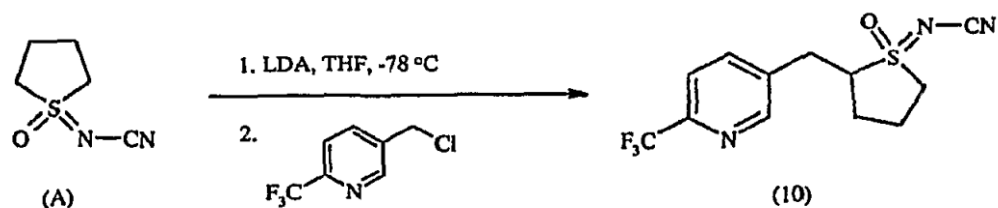
(A)



(A)

Se preparó 1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (A) a partir de tetrahidrotiofeno mediante un procedimiento en dos etapas descrito en los Ejemplos VI-A y VI-B (69 por ciento de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H); CG-MS: masa calcd para C₅H₈N₂OS [M+H]⁺ 144. Encontrada 144.

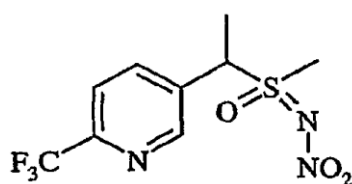
(B)



(10)

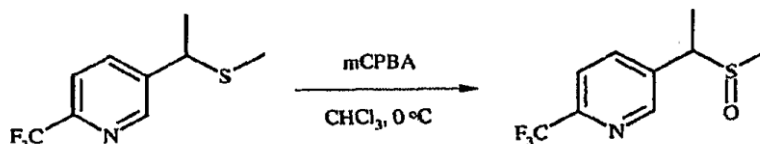
Sobre una disolución de 1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (A) (200 mg, 1,4 mmoles) en THF (10 ml) a -78°C se añadió una disolución de LDA en THF (1,8M, 850 μL, 1,5 mmoles). La reacción se dejó agitando durante 45 min, luego se añadió 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina (300 mg, 1,5 mmoles) gota a gota. La disolución se dejó agitando durante -78°C durante 1 h, luego se dejó evolucionar hasta 0°C durante 2 h adicionales. La reacción se paró luego con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se purificaron por cromatografía flash para proporcionar 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (**10**) como un aceite amarillo (41 mg, 9 por ciento). IR (película) 2946, 2194, 1339 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de dos diastereoisómeros) 8,6 (s, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,4-3,8 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 1,9-2,6 (m, 8H); CL-MS (ELSD): masa calc para C₁₂H₁₃F₃N₃OS [M+H]⁺, 304. Encontrada 304.

Ejemplo XI. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)[oxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (**11**)



(11)

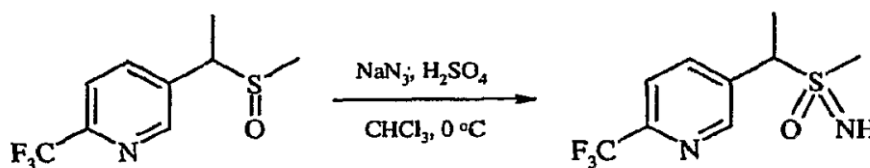
(A)



(A)

Sobre una disolución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2,0 g, 9 mmoles) en CHCl_3 (20 mL) a 0°C se añadió una disolución de mCPBA (2,1 g, 10 mmoles) en CHCl_3 (25 mL) a lo largo de 1,5 h. La disolución se agitó 2 h adicionales, luego se extrajo y se purificó por cromatografía flash (10 por ciento $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar 5-(1-metilsulfoniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite amarillo (710 mg, 33 por ciento) y una mezcla 2:1 de diastereoisómeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereoisómero mayoritario) 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,0 (c, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,75 (d, 3H); (diastereoisómero minoritario) 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,8 (c, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); CL-MS (ELSD): masa calc para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238. Encontrada 238.

(B)

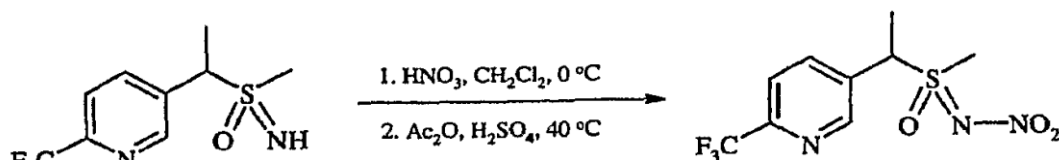


(A)

(B)

Sobre una disolución de 5-(1-metilsulfoniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2,5 mmoles) en CHCl_3 (5 mL) a 0°C se añadió azida de sodio (260 mg, 4,0 mmoles) y H_2SO_4 (1 mL). La reacción se calentó a 55°C hasta que se observó una evolución de gas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente toda la noche. El líquido se decantó en un matraz separado y el sirope residual se disolvió en H_2O , se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para proporcionar 5-[1-(metilsulfonimidooil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) como un aceite amarillo (130 mg, 20 por ciento) y una mezcla de diastereoisómeros ~1:1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereoisómeros) 8,8 (d, 2H), 8,0 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,8 (m, 6H); CL-MS (ELSD): masa calc para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Encontrada 252.

(C)



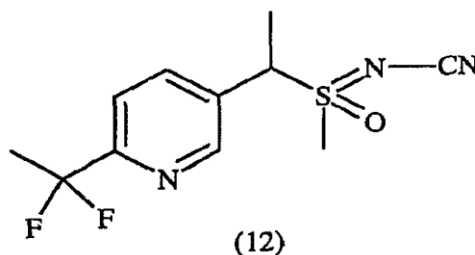
(B)

(11)

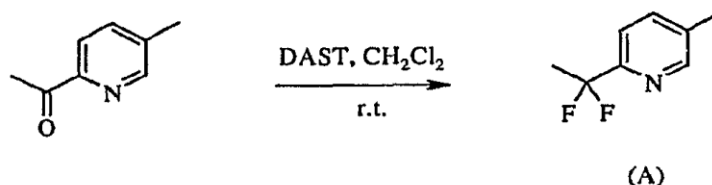
Sobre una disolución de 5-[1-(metilsulfonimidooil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se añadió HNO_3 (16 μL , 0,4 mmoles) gota a gota. Sobre la suspensión resultante se añadió anhídrido acético (750 μL) y H_2SO_4 (5 μL) concentrado y la mezcla se calentó a 40°C . La suspensión se volvió lentamente homogénea a lo largo de 15 min. El disolvente se retiró luego y el residuo crudo se disolvió en H_2O . Se añadió

Na₂CO₃ sólido hasta que se alcanzó pH 8 y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron y se purificaron sobre cromatografía flash para proporcionar 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)-[oxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (**11**) como un aceite amarillo (22 mg, 19 por ciento) y una mezcla de diastereoisómeros 1:1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereoisómeros) 8,8 (d, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 5,1 (c, 1H), 5,0 (c, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); CL-MS (ELSD): masa calc para C₉H₁₁F₃N₃O₃S [M+H]⁺, 298. Encontrada 298.

Ejemplo XII. Preparación de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil(metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (**12**)

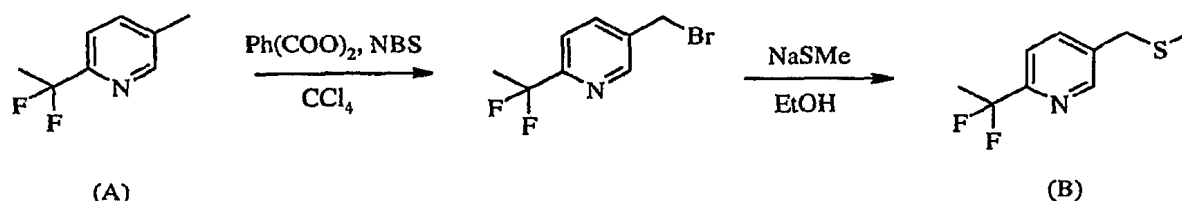


(A)



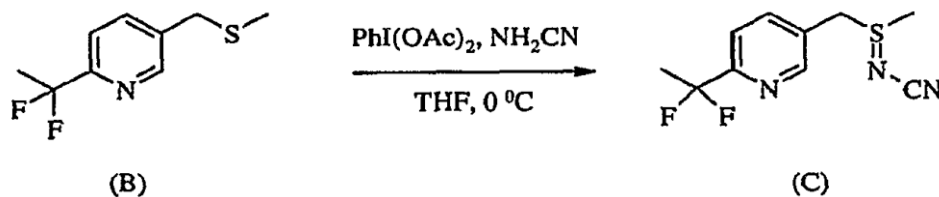
Sobre una disolución de 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmoles) en CH₂Cl₂ secado sobre tamiz molecular (150 mL) se añadió sulfonitrófluoruro de dietilamino (DAST) (25,8 g, 260 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió más DAST (12 g, 74 mmoles) y la reacción continuó dos días más después de lo cual se añadió DAST adicional (3,8 g, 23 mmoles) y la reacción continuó otros 3 días. Después la reacción se paró lentamente con NaHCO₃ saturado a 0°C, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 8 por ciento en hexano para dar 3.91 g of 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite ligeramente marrón con un rendimiento del 34 por ciento. CG-MS: masa calc para C₈H₉F₂N [M]⁺ 157. Encontrada 157.

(B)



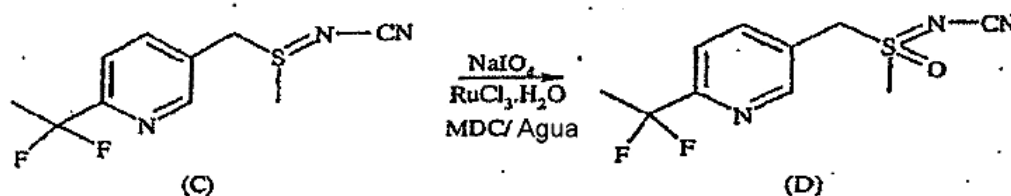
Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmoles), N-bromosuccinimida (2,2 g, 12,7 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,15 g, 0,63 mmoles) en tetracloruro de carbono (100 mL) se mantuvo a reflujo toda la noche. Después de retirar el sólido por filtración, el filtrado se concentró. El residuo se redisolvió en etanol (40 mL) y se añadió tiometóxido de sodio (1,33 g, 19 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y agua. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometil-piridina (B) fue de un 94 de pureza por CG/MS, que se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación. CG-MS: masa calc para C₉H₁₁F₂NS [M]⁺ 203. Encontrada 203.

(C)



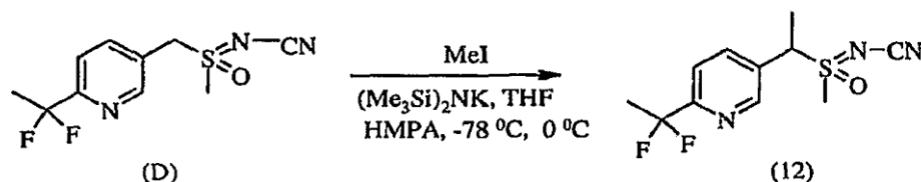
Sobre una disolución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g, 6,0 mmoles) y cianamida (0,25 g, 6,0 mmoles) en THF (7 mL) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (1,93 g, 6,0 mmoles) en una porción y mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 60 por ciento en hexano (v/v) para dar 1,22 g of [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (84 por ciento de rendimiento) como un aceite marrón que se convirtió en un sólido marrón después de permanecer en el frigorífico toda la noche. CL-MS: masa calc para C₁₀H₁₁F₂N₃S [M]⁺ 243,28. Encontrada [M+I]⁺ 244,11.

(D)



Sobre un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, embudo de adición, y termómetro se cargaron peryodato de sodio (0,95 g, 4,44 mmoles) y agua (12 mL). Después de que el sólido se disolviera, se añadieron 15 mL de CH₂Cl₂ seguido de hidrato de tricloruro de rutenio (0,033 g, 0,15 mmoles). Se añadió [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (0,72 g, 2,96 mmoles) disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ gota a gota durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se filtró a través de un papel de filtro para retirar algunos productos insolubles. La mezcla se separó luego en un embudo de separación después de añadir acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con sal muera, se secaron sobre Na₂SO₄ seco, se filtraron, se concentraron, y se purificaron brevemente sobre gel de sílice con acetona al 70 por ciento en hexano para dar 0,652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-oxido λ⁴-sulfanilidenocianamida (D) como un sólido blanco con un rendimiento del 87 por ciento. CL-MS: masa calc para C₁₀H₁₁F₂N₃OS [M]⁺ 259,28. Encontrada [M+I]⁺ 260,02.

(E)



Sobre una disolución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-oxido λ⁴-sulfanilidenocianamida (D) (0,55 g, 2,0 mmoles) y HMPA (0,09 mL, 0,55 mmoles) en 20 mL de THF ahidro se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (4,4 mL, 2,2 mmoles) a -78°C gota a gota. Después de 45 min, se añadió yodometano (0,14 mL, 2,2 mmoles) en una porción vía jeringa. Diez minutos después, la temperatura se dejó que alcanzara 0°C y se continuó agitando la mezcla durante 1,5 h. La reacción se paró con NH₄Cl acuoso saturado, se siluyó con sal muera, se extrajo cada vez con EtOAc y CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativo para dar 0,15 g del deseado [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil(metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (12) con un rendimiento del 26 por ciento. CL-MS: masa calc para C₁₁H₁₃F₂N₃OS [M]⁺ 273,31. Encontrada [M+I]⁺ 274,21.

Ejemplos XIII-XXI. Ensayos insecticidas

Los compuestos identificados en los Ejemplos anteriores se ensayaron contra áfidos del algodón, áfido verde del melocotonero, mosca blanca de la patata, saltahoja marrón, saltahoja verde, termita, piojo del gato y/o garrapata marrón del perro usando procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo XIII. Ensayo insecticida para el áfido del algodón (*Aphis gossypii*) en ensayo de pulverización foliar

- 5 La calabaza llena de hojas de cotiledón totalmente expandidas fue podada hasta un cotiledón por planta e infestada con áfido del algodón (adulto sin alas y ninfa) 1 día antes de la aplicación química. Cada planta fue examinada antes de la aplicación química para asegurar la correcta infestación (aproximadamente 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de disolvente acetona:metanol (1:1) , formando disoluciones madre de 1000 ppm. Las disoluciones madre se diluyeron luego con un disolvente que consistía en 80 partes de 0,025 por ciento de Tween 20 en H₂O y 20 partes de acetona:metanol (1:1). Se utilizó un pulverizador de mano Devilbiss para aplicar las disoluciones a ensayar hasta escurrir por ambos lados de las hojas de cotiledones de calabaza. Se usaron cuatro plantas (4 replicaciones) para cada concentración de cada compuesto. Las plantas de referencia (control de disolvente) fueron pulverizadas solamente con diluyente. Las plantas tratadas se situaron en una cámara de conservación durante 3 días a aproximadamente 23°C y 40 por ciento HR antes de que se recontara el número de áfidos vivos sobre cada planta. La actividad insecticida se midió mediante el Control en Tanto por ciento corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y presentada en la Tabla 1:

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

donde X = No. de áfidos vivos sobre las plantas con plantas con control de disolvente

Y = No. de áfidos vivos sobre plantas tratadas

20 Tabla 1. Control en tanto por ciento de áfido del algodón sobre calabaza (pulverización foliar)

Compuesto#	0,049 ppm	0,195 ppm	0,781 ppm	3,13 ppm
1	A	A	A	A
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
4	A	A	A	A
5	E	B	A	A
6	H	H	B	B
7	F	B	A	A
8	C	A	A	A
9	H	H	E	A
10	H	H	D	C
11	D	D	A	A
12	H	H	A	A

En cada caso de la Tabla 1 la escala de clasificación es la que sigue:

% Control (o Mortalidad)	Clasificación
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 muestran actividades altas contra áfido del algodón en la Tabla 1 fueron seleccionados para posteriores ensayos contra áfido verde del melocotonero usando los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo XIV. Ensayo insecticida para áfido verde del melocotonero (*Myzus persicae*) en ensayo por pulverización foliar

- 5 Las plántulas de col crecidas en tiestos de 3-pulgadas, con 2-3 hojas verdaderas pequeñas (3-5 cm), se usaron como sustrato para ensayo. Las plántulas fueron infestadas con 20-50 áfidos verdes del melocotonero (adulto sin alas y ninfa) 2-3 días antes de la aplicación química. Se utilizaron cuatro plántulas para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de disolvente acetona : metanol (1:1) , formando disoluciones madre de 1000 ppm. Las disoluciones madre se diluyeron luego con un disolvente que consistía en 80 partes de 0,025 por ciento de Tween 20 en H₂O y 20 partes de acetona : metanol (1:1). Se usó un pulverizador de mano Devilbiss para pulverizar las disoluciones para ensayo a ambos lados de las hojas de la col hasta escurrimiento. Las plantas de referencia (control de disolvente) fueron pulverizadas solamente con el diluyente. Las plantas tratadas se dejaron en una cámara de conservación durante tres días a aproximadamente 23°C y 40 por ciento HR antes de evaluarse. La evaluación se llevó a cabo al contar el número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. La actividad insecticida se midió usando la fórmula de corrección de Abbott:

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

donde X = No. de áfidos vivos sobre las plantas control de disolvente

Y = No. de áfidos vivos sobre plantas tratadas

Los valores de Control en tanto por ciento corregido de los ensayos se dan en la Tabla 2.

20 Tabla 2 . Actividad contra áfido verde del melocotonero sobre col

Compuesto#	Control en % en ppm, pulverización foliar		
	0,195 ppm	0,781 ppm	3,125 ppm
1	G	F	A
2	B	A	A
3	F	F	D
4	B	A	A
5	G	F	B
8	F	F	F
11	C	B	A
12	H	E	B

En cada caso de la Tabla 2 la escala de clasificación es la misma que la usada en la Tabla 1.

Los compuestos que muestran actividades altas contra áfido verde del melocotonero en la Tabla 2 fueron seleccionados para posteriores ensayos contra saltahoja marrón y saltahoja verde usando los procedimientos descritos anteriormente.

- 25 Ejemplo XV. Ensayo insecticida para saltahoja marrón (*Nilaparvata lugens*) y saltahoja verde (*Nephotettix sp.*)

- Se llevó a cabo un ensayo por pulverización foliar y un ensayo sistémico de absorción por raíz sobre saltahoja marrón y saltahoja verde. Las plántulas de arroz de cuatro semanas se sumergieron en 3-cm de profundidad de agua en la parte baja (altura 5 cm, diámetro 3 cm) de un cilindro en vidrio con 2-partes (altura 18 cm, diámetro 3 cm). Se usó una pantalla de metal para mantener las plántulas en la parte baja. Se usó una cinta Scotch para unir las dos porciones del cilindro después de preparar las plántulas. Se usó una tapa de metal para cubrir el cilindro. Había 4 cilindros por cada tratamiento. El compuesto para ensayo se disolvió en acetona para preparar una disolución madre de 10,000 ppm. Para el ensayo por pulverización foliar, se diluyó la disolución madre con agua para preparar soluciones para ensayo de 10, 2,5, 0,31, 0,08 y 0,02 ppm. Se pulverizó un volumen de 0,5 ml de una disolución para ensayo o disolvente blanco como control en el cilindro de vidrio. Para el ensayo sistémico, la disolución madre se incorporó en concentraciones para ensayo finales de 10, 2,5, 0,31, 0,08 y 0,02 ppm en el agua en la que se sumergieron las plántulas de arroz. En ambos ensayos por pulverización foliar y sistémico, se introdujeron cinco ninfas del tercer estadio criadas en laboratorio de saltahoja marrón o saltahoja verde en cada cilindro 3 h después de la aplicación del insecticida. Las unidades para ensayo tratadas se situaron en una cámara de crecimiento con las siguientes condiciones: Temperatura 28 ± 0.5°C; Humedad relativa 70 ± 0.5 por ciento; Fotoperiodo 14 h de luz: 8 h de oscuridad. La mortalidad de los saltahoja se observó en los días 2 y 6 después de infestación. Los valores de

control en tanto por ciento corregidos relativos a la mortalidad en el disolvente de referencia se dan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. La actividad por pulverización foliar contra saltahoja marrón y saltahoja verde en arroz.

Comp #	Control % en ppm contra saltahoja verde					Control % en ppm contra saltahoja marrón				
	0,02	0,08	0,31	2,5	10	0,02	0,08	0,31	2,5	10
2	D	A	A	A	A	F	E	A	A	A
4	E	B	A	A	A	F	E	B	A	A

Tabla 4. La actividad sistémica contra saltahoja marrón y saltahoja verde en arroz.

Comp #	Control % en ppm contra saltahoja verde					Control % en ppm contra saltahoja marrón				
	0,02	0,08	0,31	2,5	10	0,02	0,08	0,31	2,5	10
2	D	B	A	A	A	F	C	A	A	A
4	E	C	A	A	A	F	B	A	A	A

5 En cada caso de las Tablas 3 y 4 la escala de clasificación es la misma que la usada en la Tabla 1.

El compuesto 2 se eligió para un ensayo avanzado contra la mosca blanca de la patata, áfido verde del melocotonero, termita, pulga del gato y garrapata marrón de perro usando los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo XVI. Ensayo insecticida para mosca blanca de la patata (*Bernisia tabaci*) en ensayo por pulverización foliar

10 Este ensayo se diseñó para medir la capacidad de los huevos de la mosca blanca y/o las ninfas jóvenes para desarrollarse hasta ninfas grandes. Las plántulas del algodón en el estadio de crecimiento de uno o dos hojas verdaderas expandidas fueron podadas de manera que solamente quedó la primera hoja verdadera (las hojas de cotiledón también fueron retiradas). Las plantas fueron preinfestadas con huevos de mosca blanca de la patata guardando las plantas cerca de las plantas que contenían la colonia durante dos días. Las plantas infestadas fueron chequeadas cuidadosamente para detectar la presencia de la densidad similar de huevos antes del uso de ensayos insecticidas. Las disoluciones madres del ensayo se prepararon a 1000 ppm en acetona: metanol (1:1). Las disoluciones para pulverización de 12,5 ppm se prepararon luego diluyendo 0,188 mL de la disolución madre con 14,812 mL de 0,025 por ciento de Tween 20 en agua. Las concentraciones más bajas se prepararon diluyendo la disolución para pulverización de 12,5 ppm con un diluyente que consistía en 98,75 partes de 0,025 por ciento de Tween 20 en agua y 1,25 partes de acetona: metanol (1:1). Se usó el diluyente como disolvente control. Las disoluciones para ensayo fueron pulverizadas con un pulverizador de mano Devilbiss hasta escurrir por ambas caras de las hojas de algodón infestadas. Se usaron cuatro plantas (4 replicaciones) por cada tratamiento. Las plantas tratadas se situaron en una cámara de conservación durante 12 días a aproximadamente 23°C y 40 por ciento de HR antes de evaluación. Para evaluar la eficacia de los compuestos, se contó el número de ninfas grandes vivas en un área de 1 pulgada cuadrada sobre la superficie inferior de las hojas de algodón tratadas bajo un microscopio. La actividad insecticida se determinó mediante el Control en Tanto por ciento corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y se presenta en la Tabla 5:

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

donde X No. de ninfas grandes vivas sobre plantas de control de disolvente

30 Y = No. de ninfas grandes vivas sobre plantas tratadas

Tabla 5. Actividad contra mosca blanca de la patata sobre algodón

Comp #	Control en % en ppm, pulverización foliar		
	0,781 ppm	3,125 ppm	12,500 ppm
2	80	94	100

Ejemplo XVII. Ensayo insecticida contra áfido verde del melocotonero (*Myzus persicae*) en ensayo de absorción por raíz

35 La actividad sistémica del compuesto 2 contra áfido verde del melocotonero se evaluó en el ensayo de absorción por raíz. Se usaron pimientos (*Capsicum annum* var. California Wonder) como planta para ensayo sembrada y crecida en cubos de lana de roca. Las plantas crecieron hasta alcanzar el estadio de primera hoja verdadera. Los cubos de

lana de roca que contenían plantas individuales se situaron en vasos de 1 onza y se rodearon con arena blanca limpia. Se usaron cinco plantas por cada tratamiento. La disolución madre de 1000 ppm se preparó disolviendo 2 mg de compuesto para ensayo técnico en 2 mL de acetona. La concentración para ensayo más alta (10 ppm, 0,05 mg/5 ml) se preparó al diluir 0,32 mL de disolución madre con 1,6 mL de acetona y 30,08 mL de agua DI (desionizada), que contenía 6 por ciento de acetona. Las concentraciones para ensayo más bajas se prepararon al diluir secuencialmente 6,5 mL de la concentración más alta (empezando por la disolución para ensayo de 10 ppm) con 26,0 ml de acetona: agua DI (6:94). Se aplicó un volumen de 5 mL a cada vaso (cada planta). Se usó 6 por ciento de acetona en agua como disolvente control. Después de la aplicación del insecticida, las plántulas fueron infestadas con áfidos verdes del melocotonero y se dejaron en una cámara de crecimiento (25°C, 50 por ciento HR, 16 h de luz: 8 h de oscuridad). El número de áfidos vivos sobre cada planta se contó 3 días después de la infestación. Los cálculos para el control en tanto por ciento se basaron en una base corregida comparada con las poblaciones de las plantas de control de disolvente.

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

donde X = No. de áfidos vivos sobre las plantas con plantas con control de disolvente

Y = No. de áfidos vivos sobre plantas tratadas

Los valores de Control en tanto por ciento corregido de las tasas de ensayo más bajas se dan en la Tabla 6.

Tabla 6 . Actividad sistémica contra pulgón verde del melocotonero sobre pimiento

Comp #	Control % , absorción por raíz sistémica			
	0,08 ug/planta	0,4 ug/planta	2 ug/planta	10 ug/planta
2	61	95	100	100

Ejemplo XVIII. Ensayo insecticida para el áfido del algodón (*Aphis gossypii*) en ensayo de recubrimiento de semilla

El compuesto **2** se ensayó en un ensayo diseñado para evaluar su actividad sistémica para el control del áfidos del algodón a través del recubrimiento de la semilla antes de ser plantada. La cosecha usada en este ensayo fue una calabaza híbrida (var. Pic-N-Pic). El compuesto para ensayo se formuló en una formulación al 10 por ciento SC (suspensión concentrada). Para el tratamiento de 1 mg/semilla, se usó la formulación original al 10 por ciento. Para el tratamiento de 0,1 mg/semilla, se diluyó la formulación al 10 por ciento 10X con agua DI antes de la aplicación. Se usaron diez semillas de calabaza por cada tratamiento. Las semillas se situaron sobre papel encerado y se usó una pipeta para aplicar las formulaciones originales o diluidas sobre cada semilla. La mitad (5 ul) de la muestra se pulverizó sobre cada lado de una semilla. Una vez seca (aproximadamente 1 h), la semilla se giró y se pulverizó la segunda mitad de la muestra sobre la otra cara. Las semillas secadas al aire y tratadas se plantaron individualmente en tiestos de 3 pulgadas que contenían metro mix. Los tiestos se situaron sobre un montacargas California y se movieron al invernadero solamente con riego subterráneo. Trece días después, cuando las plántulas tuvieron aproximadamente 9 pulgadas de altura con tres hojas verdaderas expandidas, se infestó la primera hoja con aproximadamente 40 áfidos sin alas. Las plantas infestadas se situaron en una cámara de conservación ambiental (23C, 40 por ciento HR, 16 h de luz: 8 h de oscuridad) durante tres días antes de contar el número de áfidos vivos bajo microscopio. Los cálculos del control en tanto por ciento se basaron en una base corregida comparada con las poblaciones de las plantas de referencia germinadas a partir de semillas tratadas con la formulación blanco.

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

donde X = No. de áfidos vivos sobre las plantas de referencia

Y = No. de áfidos vivos sobre plantas tratadas

Los valores de Control en tanto por ciento corregido de los ensayos se dan en la Tabla 7.

Tabla 7. Actividad sistémica contra el áfido del algodón en calabaza

Comp #	Control % , absorción por raíz sistémica	
	0,1 mg/semilla	1 mg/semilla
2	99,7	100

Ejemplo XIX. Ensayo insecticida para termita subterránea oriental (*Reticulitermes flavipes*) en ensayo en papel de filtro.

La actividad del compuesto **2** se evaluó para su actividad sobre termita subterránea oriental. El material técnico del compuesto para ensayo se formuló en acetona en base p/p para suministrar 1000, 500, 200, 50, 12,5, 3,12 y 0,78

ppm sobre 42,5 mm de papel de filtro Whatman No. 1 por 200 ul de disolución pipeteada. Cada concentración para ensayo se aplicó sobre seis papeles de filtro (6 reps). Se prepararon también seis unidades de control con acetona solamente y seis unidades de control de agua DI solamente. Los papeles de filtro se secaron toda la noche en una campana de extracción antes de situarse sobre placas Petri de plástico Fisher Brand 60 X 15 mm. Se pipeteó un volumen de 200 ul de agua DI sobre cada papel de filtro en el momento de preparar el ensayo, justo antes de infestar con termitas. Se añadieron diez termitas trabajadoras a cada placa Petri y se cubrieron. Las placas Petri infectadas se pusieron en un laboratorio Conviron a 28°C y 60 por ciento HR. La mortalidad de las termitas se registró a 1, 2, 4, 7, y 10 días después de la infección (DDI). Durante el ensayo, se añadió una media de 150 ul de agua DI diariamente a los papeles de filtro para mantener la humedad. Los resultados se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Actividad contra termita subterránea oriental.

Comp #	Conc.	Mortalidad de termita %				
		1 DDI	2 DDI	4 DDI	7 DDI	10 DDI
2	0,78 ppm	7	17	58	73	80
	3,13 ppm	25	48	67	83	87
	12,5 ppm	48	67	90	100	100
	50 ppm	55	72	98	100	100
	200 ppm	55	72	80	100	100
	500 ppm	63	82	98	100	100
	1000 ppm	87	90	100	100	100
Control de Acetona	-	0	0	0	2	3
Control de agua DI	-	7	7	7	7	7

Ejemplo XX. Ensayo insecticidad para pulga de gato (*Ctenocephalides felis*) en filtro de lana.

El compuesto **2** se evaluó series de respuesta de dosis para establecer el intervalo de actividad del compuesto para ensayo. El material técnico se disolvió en acetona y se diluyó con el mismo disolvente para obtener las concentraciones para ensayo. Los bioensayos se llevaron a cabo tratando filtro de lana de poliéster para acuario con 1,0 ml de la disolución para ensayo, saturando perfectamente el sustrato y dejando secar por lo menos 1 hora. La lana de vidrio seca se situó luego en placas Petri de plástico de 10 cm y se cubrieron con la tapa. Cada tratamiento se repitió 5 veces. Se situaron aproximadamente 15 adultos de pulga de gato no alimentadas en cada replicado de cada dosis a evaluar. La mortalidad se evaluó a las 2, 8, 24 y 48 horas después de la introducción de las pulgas en el sistema para ensayo. Se determinó la media de la mortalidad en tanto por ciento para cada grupo de dosis e intervalo de tiempo y los resultados de la observación a las 48 horas se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Actividad contra pulga de gato.

Comp #	Conc.	Mortalidad de pulgas %
2	5 ppm	18
	50 ppm	25
	500 ppm	40
	5,000 ppm	57

Ejemplo XXI. Ensayo insecticida para garrapata marrón de perro (*Rhipicephalus sanguineus*) en ensayo en placa de vidrio

Se evaluó el compuesto **2** en series de respuesta de dosis para establecer el intervalo de actividad del compuesto para ensayo. El material técnico se disolvió en acetona y se diluyó con el mismo disolvente para obtener las concentraciones para ensayo. Los bioensayos para garrapatas se llevaron a cabo al aplicar 1,0 ml de la sustancia para ensayo para limpiar las placas de vidrio secas delimitadas por 10 cm de grasa dibujando círculos sobre las placas y esparcida uniformemente con un cepillo ácido. Las placas se dejaron secar durante al menos 1 hora antes de que se confinaran las garrapatas adultas con la sustancia tratada usando tapas de placas Petri de 10 cm. Cada tratamiento se repitió 5 veces. Se situaron aproximadamente 5 garrapatas adultas en cada replicado. La mortalidad

se evaluó a las 2, 8, 24 y 48 horas después de la introducción de las garrapatas en el sistema para ensayo. Se determinó la media de la mortalidad en tanto por ciento para cada grupo de dosis e intervalo de tiempo y los resultados de la observación a las 48 horas se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Actividad contra la garrapata marrón del perro.

Comp #	Conc. ppm	Mortalidad de garrapatas %
2	50 ppm	28
	500 ppm	61

5 Utilidad insecticida

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para el control de insectos que incluyen invertebrados. Por lo tanto, la solicitud también describe un método para inhibir un insecto que comprende la aplicación de una cantidad inhibidora del insecto de un compuesto de fórmula (I) en un lugar del insecto, en el área a proteger, o directamente sobre el insecto a ser controlado. Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse también para controlar otras plagas de invertebrados tal como ácaros y nematodos.

El "lugar" del insecto u otras plagas es un término usado en esta memoria para referirse al entorno en el que viven los insectos u otras plagas o donde se encuentran sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, el alimento que comen, u objetos con los que se ponen en contacto. Por ejemplo, se pueden controlar los insectos que comen, dañan o tienen un contacto comestible, plantas básicas, ornamentales, césped o plantas de pasto al aplicar los compuestos activos sobre la semilla de la planta antes de ser plantada, sobre la plántula, o recubriendo lo que se planta, las hojas, tallos, frutos, grano, y/o raíces, o en el suelo u otros medios de crecimiento antes o después de plantar la cosecha. La protección de estas plantas contra enfermedades de virus, hongos o bacterias también pueden llevarse a cabo indirectamente al controlar las plagas que se alimentan de savia tal como mosca blanca, saltahoja, áfido o ácaro. Tales plantas incluyen aquellas que se engendran mediante aproximaciones convencionales y aquellas que están genéticamente modificadas usando biotecnología moderna para ganar resistencia a los insectos, resistencia a los herbicidas, mejora nutritiva, y/o cualquier otro rasgo beneficioso.

También se contempla que los compuestos pueden ser útiles también para proteger textiles, papel, grano almacenado, semillas y otros comestibles, casas y otros edificios que pueden ser ocupados por seres humanos y/o compañeros, granja, rancho, zoo, y otros animales, al aplicar un compuesto activo en o cerca de tales objetos. Se pueden proteger animales domésticos, edificios y seres humanos con los compuestos al controlar las plagas de invertebrados y/o nematodos que son parásitos o son capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Tales plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojo, mosquitos, moscas, pulgas y ascárides. Las aplicaciones nonagronómicas también incluyen el control de plagas de invertebrados en bosques, en jardines, a lo largo de los lados de las carreteras y trazado del ferrocarril.

La expresión "inhibir un insecto" se refiere al decrecimiento del número de insectos vivos, o al decrecimiento del número de huevos de insectos viables. La extensión de la reducción alcanzada por un compuesto depende, por supuesto, de la tasa de aplicación del compuesto, del compuesto particular usado, y de la especie de insecto diana. Se debe usar al menos una cantidad inactivante. La expresión "cantidad que inactiva el insecto" se usa para describir la cantidad, que es suficiente para causar una reducción medible en la población de insectos tratada. Generalmente se usa una cantidad dentro del intervalo de 1 a 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, los insectos u otras plagas que se pueden inhibir incluyen, sin ser limitantes:

Lepidoptera — *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*, *Carpocapsa niponensis*, *Adoxophyes orana*, *Archips argyrospilus*, *Pandemis heparana*, *Epinotia aporema*, *Eupoecilia ambiguella*, *Lobesia botrana*, *Polycrossis viteana*, *Pectinophora gossypiella*, *Pieris rapae*, *Phyllonorycter* spp., *Leucoptera malifoliella*, *Phyllocnistis citrella*

Coleoptera — *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Ag notes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium* spp.

Homoptera — *Aphis* spp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* spp., *Dysaphis plantaginea*, *Toxoptera* spp., *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum solani*, *Sitobion avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis graminum*, *Brachycolus noxius*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Sogatellafurcifera*, *Laodelphax striatellus*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccosus*, *Quadraspidotus perniciosus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*

Hemiptera — *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocoris varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*

Thysanoptera — *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*

5 Isoptera — *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.

Diptera — *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.,

10 Hymenoptera - *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocopa* spp., *Vespa* spp., *Polistes* spp.

Mallophaga (piojo masticador)

Anoplura (piojo chupador) — *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

Orthoptera (saltamontes, grillos) — *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (grillos topo).

15 Blattoidea (cucarachas) - *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*,

Siphonaptera - *Ctenophalides* spp., pulga común

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

Nematoda — *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Criconebella ornata*, *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

25 Composiciones

30 Los compuestos de fórmula (I) se aplican en forma de composiciones que son realizaciones importantes de esta invención, y que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo inerte fitológicamente aceptable. El control de las plagas se lleva a cabo al aplicar compuestos de fórmula (I) en formas de pulverizaciones, tratamiento tópico, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, marcas auriculares, administración en bolos, pulverizadores térmicos, aerosoles fumigantes, polvos y muchos otros. Las concentraciones son formulaciones sólidas o líquidas concentradas que se dispersan en agua para la aplicación, o son formulaciones en polvo o granulares que se aplican sin otro tratamiento. Las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica de la química agrícola, pero que son nuevas e importantes debido a la presencia en ellas de los compuestos de fórmula (I). Sin embargo, se darán algunas descripciones de la formulación de las composiciones, para asegurar que los químicos agrícolas pueden preparar fácilmente cualquier composición deseada.

40 Las dispersiones en las que se aplican los compuestos, la mayoría de las veces son suspensiones acuosas o emulsiones preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Dichas formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son sólidos conocidos normalmente como polvos humectables o líquidos conocidos normalmente como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo normalmente es de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso. El vehículo inerte normalmente se elige entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas, o los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que comprenden de 0,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento del polvo humectable, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los alquilsulfatos y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno o alquilfenoles.

50 Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como de aproximadamente 50 a 500 gramos por litro de líquido, equivalente a aproximadamente 10 por ciento a 50 por ciento, disuelto en un vehículo inerte que es un disolvente miscible en agua o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen disolventes aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones del petróleo, especialmente las porciones del petróleo olefinicas y naftalénicas de alto punto de ebullición, tales como la nafta aromática pesada. También se pueden usar otros

disolventes orgánicos, tales como disolventes terpénicos que incluyen derivados de resina, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables se eligen entre tensioactivos aniónicos y/o no iónicos convencionales, tales como los tratados anteriormente.

- 5 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos insolubles en agua de fórmula (I), dispersados en un vehículo acuoso en una concentración en el intervalo de 5 por ciento a 50 por ciento en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el compuesto, y mezclándolo vigorosamente en un vehículo que comprende agua y tensioactivos elegidos entre los mismos tipos tratados anteriormente. También se pueden añadir ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y
- 10 viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia es más eficaz triturar y mezclar el compuesto al mismo tiempo que se prepara la mezcla acuosa y homogeneizándolo en un equipo tal como un molino de arena, molino de bolas, u homogeneizador de tipo pistón.

- 15 Los compuestos también se pueden aplicar como composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al terreno. Las composiciones granulares contienen normalmente de 0,5 por ciento a 10 por ciento en peso del compuesto, dispersado en un vehículo inerte que consiste totalmente o en gran parte en arcilla o una sustancia barata similar. Tales composiciones se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado y aplicándolo en un vehículo granular que se ha formado previamente con el tamaño de partículas adecuado, en el intervalo de 0,5 a 3 mm. Tales composiciones también se pueden formular haciendo una masa o pasta del vehículo y compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño deseado de partículas granulares.

- 20 Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente mezclando íntimamente el compuesto en forma de polvo con un vehículo agrícola en polvo adecuado, tal como arcilla de caolín, roca volcánica triturada, y similares. Los polvos pueden contener de forma adecuada de 1 por ciento a 10 por ciento del compuesto.

- 25 También es igualmente práctico, cuando se desea por alguna razón, aplicar el compuesto en forma de una disolución en un disolvente orgánico adecuado, normalmente un aceite de petróleo suave, tal como aceites de pulverización, que se usan ampliamente en química agrícola.

Los insecticidas y acaricidas en general se aplican en forma de una dispersión del principio activo en un vehículo líquido. Es habitual referirse a las tasas de aplicación en términos de la concentración del principio activo en el vehículo. El vehículo más ampliamente usado es el agua.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) pueden aplicarse también en forma de una composición de aerosol. En tales composiciones el compuesto activo se disuelve o dispersa en un vehículo inerte, que es una mezcla propelente que genera presión. La composición en aerosol se envasa en un recipiente desde el que se dispensa la mezcla a través de una válvula atomizadora. Las mezclas de propelentes comprenden hidrocarburos halógenoados de bajo punto de ebullición, que pueden mezclarse con disolventes orgánicos, o suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

- 35 La cantidad real de compuesto que se debe aplicar a los lugares de insectos y ácaros no es crítica y los expertos en la técnica la pueden determinar fácilmente a la vista de los ejemplos anteriores. En general, se espera que concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso del compuesto, proporcionen un buen control. Con muchos de los compuestos serán suficientes concentraciones de 100 a 1500 ppm.

- 40 El lugar al cual se aplica un compuesto puede ser cualquier lugar habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales y nogales, viñas, plantas ornamentales, animales domésticos, las superficies interiores o exteriores de edificios, y el terreno alrededor de edificios.

Debido a la capacidad peculiar de los huevos de insectos de resistir la acción tóxica, pueden ser deseables aplicaciones repetidas para controlar las larvas recién salidas, como ocurre para otros insecticidas y acaricidas conocidos.

- 45 El movimiento sistémico de los compuestos de fórmula (I) en plantas puede utilizarse para controlar plagas en una porción de la planta al aplicar los compuestos en una porción diferente de ella. Por ejemplo, el control de insectos que se alimentan de hojas puede controlarse mediante riego por goteo o por aplicación en surcos, o al tratar la semilla antes de ser plantada. El tratamiento de semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluidas aquellas de plantas genéticamente transformadas para expresar características especiales que germinarán. Los
- 50 ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras proteínas insecticidas, aquellas que expresan resistencia herbicida, tal como semilla "Roundup Ready[®]", o aquellas que "acumulan" genes foráneos que expresan proteínas insecticidas, resistencia herbicida, mejora de la nutrición y/o cualquier otra característica beneficiosa.

- 55 Se puede usar una composición para cebo insecticida que consiste en los compuestos de fórmula (I) y atrayentes y/o estimulantes de la alimentación para incrementar la eficacia de los insecticidas contra la plaga de insectos en un dispositivo tal como una trampa, una estación cebo, y similares. Una composición para cebo es normalmente una

matriz para cebo sólida, semi-sólida (incluido gel) o líquida que incluye los estimulantes y uno o más insecticidas no microencapsulado o microencapsulado en una cantidad eficaz para actuar como agentes que matan.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se aplican junto con uno o más insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener el control de una más amplia variedad de enfermedades de plagas y malas hierbas. Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclarse en tanque con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicarse secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

Algunos de los insecticidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con los compuestos de fórmula (I) incluyen: *insecticidas antibióticos* tal como alosamidina y turingiensina; *insecticidas lactona macrocíclica* tal como spinosad, spinetoram, y otras espinosinas que incluyen las 21-butenil-espinosinas y sus derivados; *insecticidas avermectina* tal como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; *insecticidas milbemicina* tal como lepimectina, milbemectina, milbemicina oxima y moxidectina; *insecticidas arsénicos* tal como arsenato de calcio, acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, arsenato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *insecticidas biológicos* tal como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis subsp. aizawai*, *B. thuringiensis subsp. kurstaki*, *B. thuringiensis subsp. tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, virus granuloso de *Cydia pomonella*, NPV (virus de la poliedrosis nuclear por sus siglas en inglés) de la polilla del abeto Douglas, NPV de la polilla gitana, NPV de *Helicoverpa zea*, virus granuloso de la polilla india de la harina, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, NPV de *Spodoptera exigua*, factor oostático modulador de la tripsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*, *insecticidas protectores incorporados a la planta* tal como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, y VIP3A; *insecticidas botánicos* tal como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, cuasia, rotenona, riania y sabadilla; *insecticidas carbamato* tal como bendiocarb y carbarilo; *insecticidas de benzofuranil-metilcarbamato* tal como benfuracarb, carbofurano, carbosulfán, decarbofurano y furatiocarb; *insecticidas dimetilcarbamato* dimetán, dimetilán, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas carbamato oxima* tal como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas fenil-metilcarbamato* tal como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocab, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; *insecticidas dinitrofenol* tal como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de flúor* tal como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfuramida; *insecticidas formamida* tal como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tal como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroforno, cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroforno, cloruro de metileno, naftaleno, fósforo, fluoruro de sulfuro y tetracloroetano; *insecticidas inorgánicos* tal como borax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro de mercurio, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; *inhibidores de la síntesis de la quitina* tal como bistriflurón, buprofezina, clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflururón, penflurón, teflubenzurón y triflururón; *mimicos de la hormona juvenil* tal como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriprofen y tripreno; *hormonas juveniles* tal como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de la hormona de muda* tal como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de muda* tal como α -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de muda* tal como diofenolán; *precocenos* tal como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores de crecimiento de insectos no clasificados* tal como diciclanilo; *insecticidas análogos de nereistoxina* tal como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; *insecticidas nicotinoides* tal como flonicamida; *insecticidas nitroguanidina* tal como clotianidina, dinotefurán, imidacloprid y tiametoxam; *insecticidas nitrometileno* tal como nitenpiram y nitiazina; *insecticidas piridilmetilamina* tal como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; *insecticidas organocloro* tal como bromo-DDT, camfencloro, DDT, pp'-DDT, DDD-etil, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxicloro, pentacloropenol y TDE; *insecticidas ciclodieno* tal como aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfán, endrina, HEOD, heptacloro, HHDN, isobenzán, isodrina, keleván y mirex; *insecticidas organofosfato* tal como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxfos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidón, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; *insecticidas organotiofosfato* tal como dioxabenzofos, fosmetilán y fentoato; *insecticidas organotiofosfato alifáticos* tal como acetión, amitón, cadusafos, cloretiofos, clormefos, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metil, demetón-O-metil, demetón-S-metil, demetón-S-metilsulfón, disulfotón, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malatión, metacrifos, oxidemetón-metil, oxideprofos, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufos y tiometón; *insecticidas amida organotiofosfato alifáticos* tal como amiditió, ciantoato, dimetoato, etoato-metil, formotión, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotión; *insecticidas organotiofosfato oxima* tal como clorfoxim, foxim y foxim-metil; *insecticidas organotiofosfato heterocíclicos* tal como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxatión, endotión, menazón, morfotión, fosadona, piraclofos, piridafentión y quinotión; *insecticidas organotiofosfato benzotiofipirano* tal como diticrofos y ticrofos; *insecticidas organotiofosfato benzotriazina* tal como azinfos-etil y azinfos-metil; *insecticidas organotiofosfato isoiindol* tal como dialifos y fosmet; *insecticidas organotiofosfato isoxazol* tal como isoxatión y zolaprofos; *insecticidas organotiofosfato pirazolopirimidina* tal como clorprazofos y pirazofos; *insecticidas organotiofosfato piridina* tal como clorpirifos y clorpirifos-metil; *insecticidas organotiofosfato pirimidina* tal como butatofos, diazinón, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etil, pirimifos-metil, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; *insecticidas*

organotiofosfato quinoxalina tal como quinalfos y quinalfos-metil; *insecticidas organotiofosfato tiadiazol* tal como atidación, litidación, metidación y protidación; *insecticidas organotiofosfato triazol* tal como isazofos y triazofos; *insecticidas fenil organotiofosfato* tal como azotoato, bromofos, bromofos-etil, carbofenotión, clortiofos, cianofos, citioato, dicaptón, diclofentión, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrotión fensulfotión, fentión, fentión-etil, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paratión, paratión-metil, fenkaptón, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; *insecticidas fosfonato* tal como butonato y triclorfón; *insecticidas fosfonotioato* tal como mecarfón; *insecticidas fenil etilfosfonotioato* tal como fonofos y tricloronat; *insecticidas fenil fenilfosfonotioato* tal como cianofenfos, EPN y leptofos; *insecticidas fosforamidato* tal como crufomato, fenamifos, fostietán, mefosfolán, fosfolán y pirimetafos; *insecticidas fosforamidotioato* tal como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; *insecticidas fosforodiamida* tal como dimefox, mazidox, mipafox y scradán; *insecticidas oxadiazina* tal como indoxacarb; *insecticidas ftalimida* tal como dialifos, fosmet y tetrametrina; *insecticidas pirazol* tal como acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; *insecticidas éster piretroide* tal como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-calotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; *insecticidas éter piretroide* tal como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofeno; *insecticidas pirimidinamina* tal como flufenerim y pirimidifeno; *insecticidas pirrol* tal como clorfenapir; *insecticidas ácido tetrónico* tal como espiroclorfenol, espiromesifeno y espirotetramat; *insecticidas tiourea* tal como diafenturón; *insecticidas urea* tal como flucifurón y sulcofurón; e *insecticidas no clasificados* tal como AKD-3088, closantel, crotamitón, ciflometofeno, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquina, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnón, IKI-2002, isoprothiolano, malonobeno, metaflumizona, metoxadiazona, nifluriduro, NNI-9850, NNI-0101, pimetozina, piridabeno, piridililo, Qcide, raxoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triarateno y triazamato y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los fungicidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con los compuestos de fórmula (I) incluyen: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, isopropilbenthiavalicarb, sal de sulfonato de bencilaminobenzeno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, borax, mezcla de Burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captán, carbendazim, carboxina, carpropamid, carvona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenobis-(ditiocarbamato) de diamino, diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, ion difenzoquat, diflumerim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, dodina base libre, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, flupicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetilo-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenzeno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprothiolano, kasugamicina, hidrocloreto de kasugamicina hidrato, kresoxim-metil, mancozeb, maneb, mepaniprim, mepronilo, cloruro de mercurio, óxido de mercurio, cloruro mercurioso, metalaxilo, mfenoxam, metalaxilo-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomycin, miclobutanilo, nabam, nitroal isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, ácido oléico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixil, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, fthalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de hidroxiquinolina de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb hidrocloreto, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, quinoxifeno, quintozeno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, spiroxamina, sulfuro, SYP-2071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tfluzanid, tiofanato-metil, tiram, tiadinilo, tolclorfen, tolilfluanid, triadimefón, triadimenol, triazoxida, tricloclazol, tridemorf, trifloxistrobina, trifluzanid, 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, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina 1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercurio, 2-cloruro de metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil-tiocianato: ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentazurón, benzamacrilo; benzamacrilo-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestano), butiobato, sulfato cromato de cinc cobre calcio y cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetán, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de

cobre y zinc, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinoción, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropán, flutrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovallediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido de mucocloruro, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb; hidrocloreto de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenfem, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, y una cualquiera de sus combinaciones.

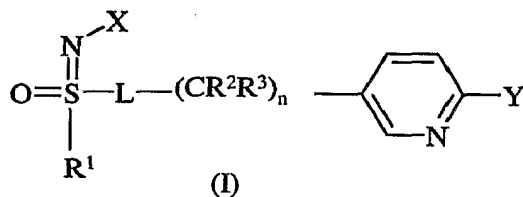
Algunos de los herbicidas que pueden emplearse junto con los compuestos de fórmula (I) incluyen: *herbicidas amida* tal como alidocloro, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamida, ciprazol, dimetenamida, dimetenamida-P, difenamida, epronaz, etnipromida, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamida, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamida, propazamida, quinonamida y tebutam; *herbicidas anilida* tal como cloranocrilo, cisanilida, clomeprop, cipromida, diflufenicán, etobenzanida, fenasulam, flufenacet, flufenicán, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanocloro, picolinafeno y propanilo; *herbicidas arilalanina* tal como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *cloroacetanilida* tal como acetocloro, alacloro, butacloro, butenacolor, delacloro, dietatilo, dimetacloro, metazacloro, metolacolor, S-metolacolor, pretilacloro, propacloro, propisocloro, prinacolor, terbucloro, tenilcloro y xilacloro; *herbicidas sulfonanilida* tal como benzofluor, perfluidona, pirimisulfán y profluazol; *herbicidas sulfonamida* tal como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas antibióticos* tal como bilanafos; *herbicidas ácido benzoico* tal como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas ácido pirimidiniloxibenzoico* tal como bispiribac y piriminobac; *herbicidas ácido pirimidiniltiobenzoico* tal como piritiobac; *herbicidas ácido ftálico* tal como clortal; *herbicidas ácido picolínico* tal como aminopirralida, clopiralida y picloram; *herbicidas ácido quinolinocarboxílico* tal como quincolorac y quinmerac; *herbicidas arsénicos* tal como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurata, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas benzoilciclohexanodiona* tal como mesotrióna, sulcotrióna, tefuritriona y tembotrióna; *herbicidas benzofuranil alquilsulfonato* tal como benfuresato y etofumesato; *herbicidas carbamato* tal como asulam, carboxazol clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas carbanilato* tal como barbán, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etil, profam y swep; *herbicidas ciclohexeno oxima* tal como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepaloxidim y tralkoxidim; *herbicidas ciclopropilisoxazol* tal como isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas dicarboximida* tal como benzendizona, cinidón-etil, flumezina, flumiclorac, flumioxazina y flumipropina; *herbicidas dinitroanilina* tal como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, fluralazina, isopropalina, metalpropalina, nitrilina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas dinitrofenol* tal como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; *herbicidas difenil-éter* tal como etoxifeno; *herbicidas nitrofenil-éter* tal como acifluorfen, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clornitrofen, etnipromid, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofen, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas ditiocarbamato* tal como dazomet y metam; *herbicidas halogenados alifáticos* tal como alorac, cloropón, dalapón, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas imidazolinona* tal como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina y imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tal como sulfamato de amonio, borax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas nitrilo* tal como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, dichlobenilo, yodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; *herbicidas organofosforados* tal como arniprofos-metil, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; *herbicidas fenoxi* tal como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbón, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos* tal como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetil y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tal como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas propióni fenoxi* tal como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tal como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas fenilenodiamina* tal como dinitramina y prodiamina; *herbicidas pirazolilo* tal como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifeno, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas pirazolilfenilo* tal como fluzolato y piraflufeno; *herbicidas piridazina* tal como credazina, piridafol y piridato; *herbicidas piridazinona* tal como brompirazona, cloridazona, dimidazona, flufenpir, metflurazona, norflurazona, oxapirazona y pidanona; *herbicidas piridina* tal como aminopirralid, clodinato, clopiralid, ditiopir, fluoxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, pirciclor, tiazopir y triclopipir; *herbicidas pirimidinadiazina* tal como iprimidam y tioclorim; *herbicidas amonio* cuaternario tal como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas tiocarbamato* tal como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazilo, tri-alato y vernolato; *herbicidas tiocarbonato* tal como dimexano, EXD y proxán; *herbicidas tiourea* tal como metiurón; *herbicidas triazina* tal como dipropetrina, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas clorotriazina* tal como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas metoxitriazina* tal como atratona, metometona, prometona, secbumetona, simetona y terbumetona; *herbicidas metiltiotriazina* tal como ametrina, aziprotrina, cianatrina,

desmetrina, dimetametrina, metoprotina, prometrina, simetrina y terbutrina; *herbicidas triazinona* tal como ametriona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrona y metribuzina; *herbicidas triazol* tal como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas triazolona* tal como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metil; *herbicidas triazolopirimidina* tal como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas uracilo* tal como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo y terbacilo; 3-feniluracilos; *herbicidas urea* tal como benztiazurona, cumilurona, ciclurona, dicloralurea, diflufenzopir, isonorurona, isourona, metabenztiazurona, monisourona y norurona; *herbicidas fenilurea* tal como anisurona, buturona, clorbromurona, cloreturona, clorotolurona, cloroxurona, daimurona, difenoxurona, dimefurona, diurona, fenurona, fluometurona, fluotiurona, isoproturona, linurona, metiurona, metildimrona, metobenzurona, metobromurona, metoxurona, monolinurona, monurona, neburona, paraflurona, fenobenzurona, sidurona, tetraflurona y tidiazurona; *herbicidas pirimidinilsulfonilurea* tal como amidosulfurona, azimsulfurona, bensulfurona, clorimurona, ciclosulfamurona, etoxisulfurona, flazasulfurona, flucetosulfurona, flupirsulfurona, foramsulfurona, halosulfurona, imazosulfurona, mesosulfurona, nicosulfurona, ortosulfamurona, oxasulfurona, primisulfurona, pirazosulfurona, rimsulfurona, sulfometurona, sulfosulfurona y trifloxisulfurona; *herbicidas triazinilsulfonilurea* tal como clorsulfurona, cinosulfurona, etametsulfurona, yodosulfurona, metsulfurona, prosulfurona, tifensulfurona, triasulfurona, tribenurona, triflusulfurona y tritosulfurona; *herbicidas tiadiazolilurea* tal como butiurona, etidimurona, tebutiurona, tiazaflurona y tidiazurona; y *herbicidas no clasificados* tal como acroleína, alcohol alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclona, butidazol, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofán, metazol, metil-isotiocianato, nipiraclofeno, OCH, oxadiargilo, oxadiazona, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxadeno, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rhodetanilo, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturona, tripropindán y tritac.

Antes de que un insecticida pueda usarse o ser vendido comercialmente, tal compuesto sufre largos procesos de evaluación por varias autoridades gubernamentales (local, regional, estatal, nacional, internacional). Voluminosos requerimientos de información son especificados por las autoridades reguladoras y deben dirigirse a ellos la generación y el depósito de los datos por el registrador del producto o por otro en nombre del registrador del producto. Luego estas autoridades gubernamentales revisan tales datos y si se concluye una resolución de seguridad, proporciona al usuario y/o vendedor una aprobación de registro de producto. A partir de entonces, en aquella localidad donde se ha concedido y confirmado el registro del producto, tal usuario y/o vendedor puede usar y/o vender tal compuesto.

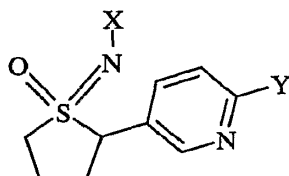
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I)



en la que

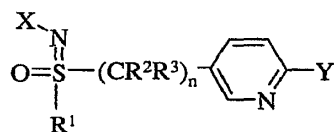
- 5 X representa NO₂, CN o COOR⁴;
 L representa un enlace sencillo o R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4-, 5- ó 6-miembros;
 R¹ representa alquilo C₁-C₄;
 R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, flúor, cloro o bromo;
 n es un número entero de 0-3;
- 10 Y representa haloalquilo C₁-C₄; y
 R⁴ representa alquilo C₁-C₃, en el que el término alquilo incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos;
 y uno o más otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que X representa NO₂ o CN.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en la que Y representa -CF₃.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula



- 20 en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;
 Y representa haloalquilo C₁-C₄ y
 R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula



- 25

en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;
 Y representa haloalquilo C₁-C₄;

R¹ representa alquilo C₁-C₄;

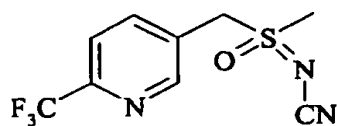
R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, fluor, cloro o bromo;

R⁴ representa alquilo C₁-C₃; y

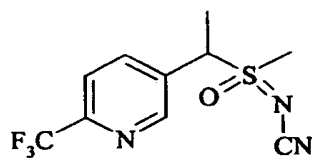
n es un número entero de 1-3;

5 7. La composición de la reivindicación 6, en la que X representa NO₂ o CN, Y representa CF₃, R¹ representa metilo o etilo, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo, y n es un número entero de 1-3.

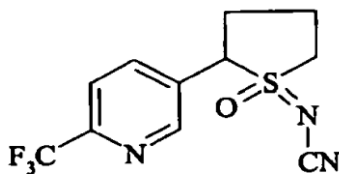
8. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se elige entre el grupo que consiste en:



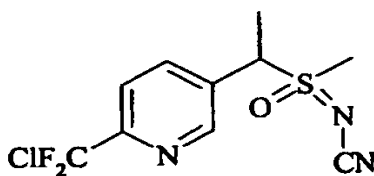
(1) ;



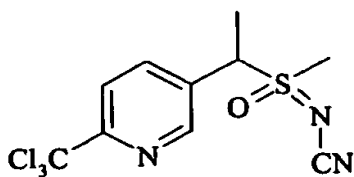
(2) ;



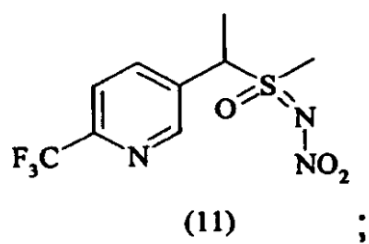
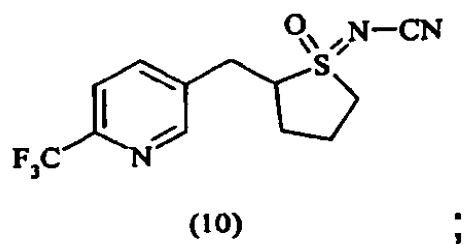
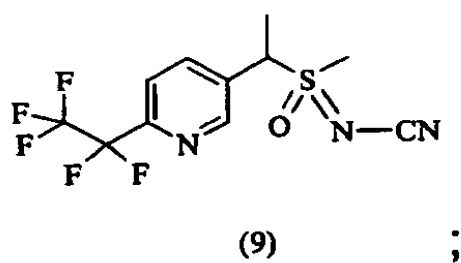
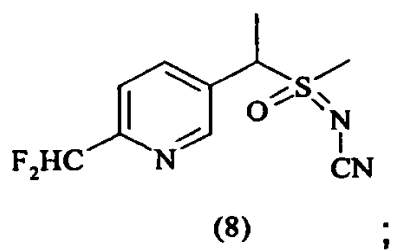
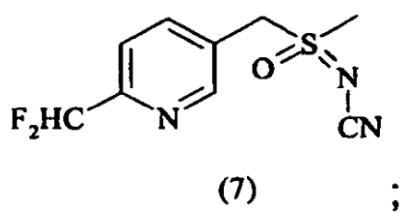
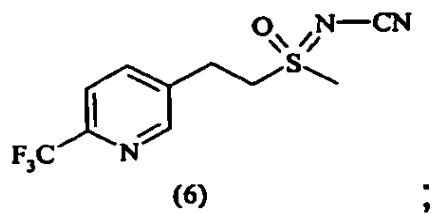
(3) ;

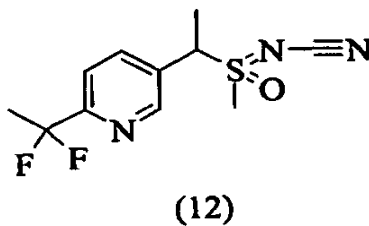


(4) ;

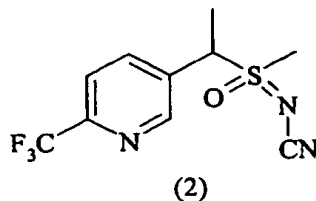


(5) ;



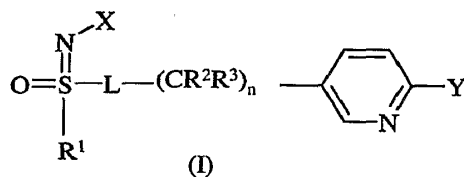


9. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es



10. La composición según la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (I) y metoxifenoza, spinosad, spinetoram, imidacloprid, acetamiprid, tiametoxam, tiacloprid, dinotefuran, bifentrina y/o clotianidina.

11. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I)



en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R¹ representa alquilo C₁-C₄;

R² y R³ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, flúor, cloro o bromo;

n es un número entero de 0-3;

Y representa haloalquilo C₁-C₄; y

15 R⁴ representa alquilo C₁-C₃;

y una semilla.