

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 355**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/34** (2006.01)

**C07D 213/61** (2006.01)

**C07D 213/64** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 07750610 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2114885**

54 Título: **Procedimiento para la oxidación de ciertas sulfilminas substituidas a sulfoximinas insecticidas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ARNDT, KIM, E.;  
BLAND, DOUGLAS, C.;  
PODHOREZ, DAVID, E. y  
MCCONNELL, JAMES, R.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 561 355 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).

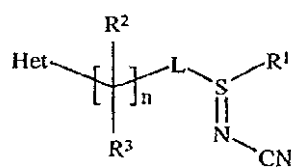
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la oxidación de ciertas sulfiliminas substituidas a sulfoximinas insecticidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar sulfoximinas insecticidas a partir de ciertas sulfiliminas substituidas.

5 Las sulfiliminas substituidas son intermedios útiles para la preparación de ciertos nuevos insecticidas; véase, por ejemplo, la publicación de patente de EE.UU. 2005/0228027. Sería ventajoso producir sulfoximinas insecticidas eficientemente y con alto rendimiento a partir de las correspondientes sulfiliminas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de ciertas sulfiliminas substituidas, que tienen la estructura general de (I),

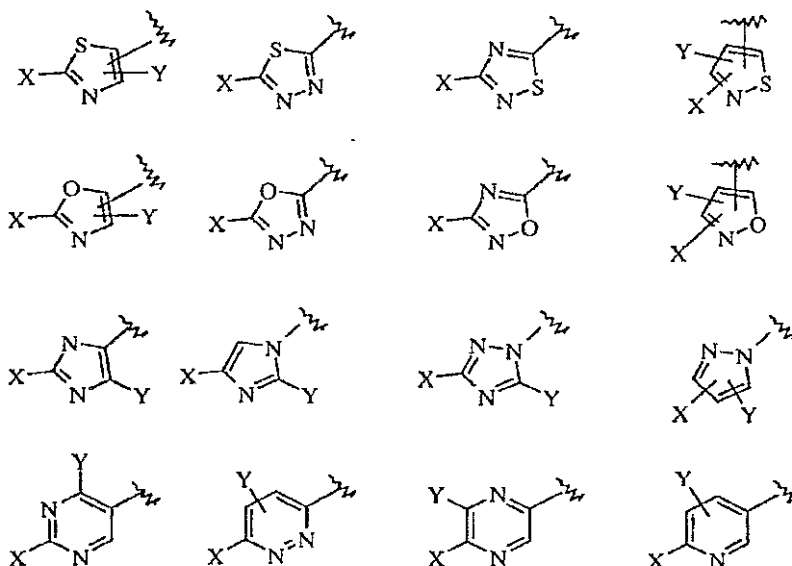


(I)

10

en la que

Het representa:



15

X representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R<sup>6</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

Y representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R<sup>1</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, arilo o heteroarilo;

n es un número entero de 0-3;

20

L representa un enlace sencillo, -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros y p es un número entero de 1-3, -CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)- en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 6 miembros, o -CH- en la que L, R<sup>2</sup> y el carbono común al que están conectados tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros con hasta, pero no más de, 1 heteroátomo.

25

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo, heteroarilalquilo, o -CH<sub>2</sub>- en casos en los que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

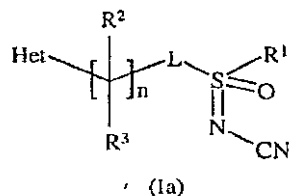
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,

alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, SO<sub>m</sub>R<sup>6</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, arilalquilo, heteroarilalquilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y el carbono común al que están unidos forman un anillo de 3-6 miembros;

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo o heteroarilalquilo;

para formar sulfoximinas insecticidas que tienen la estructura (Ia):



10 en la que

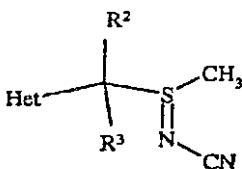
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Het, L y n son como se define previamente. En el procedimiento, la sulfilimina de fórmula I se oxida a la correspondiente sulfoximina de fórmula Ia poniendo en contacto la sulfilimina en un disolvente orgánico apropiado que es esencialmente inerte en las fuertes condiciones oxidantes con un agente oxidante que comprende

un permanganato de metal alcalino a una temperatura de -10 a 45°C.

15 El procedimiento es bien apropiado para oxidar sulfiliminas de las siguientes clases:

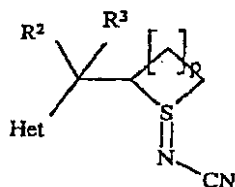
(1) Compuestos de fórmula (I) en la que Het es (6-substituido)piridin-3-ilo o (2-substituido)tiazol-5-ilo y en la que X es halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e Y es hidrógeno.

(2) Compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define previamente, R<sup>1</sup> es metilo, n es 1, y L es un enlace sencillo, que tiene la estructura:

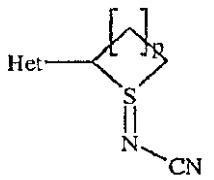


20

(3) Compuestos de fórmula (I) en la que n es 1, R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente forman un anillo estándar de 4, 5, o 6 miembros tal que L es -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- y p es un número entero de 1-3, y R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- que tiene la estructura:



25 (4) Compuestos de fórmula (I) en la que n es 0, R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente forman un anillo estándar de 4, 5, o 6 miembros tal que L es -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- y p es un número entero de 1-3, y R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- que tiene la estructura:



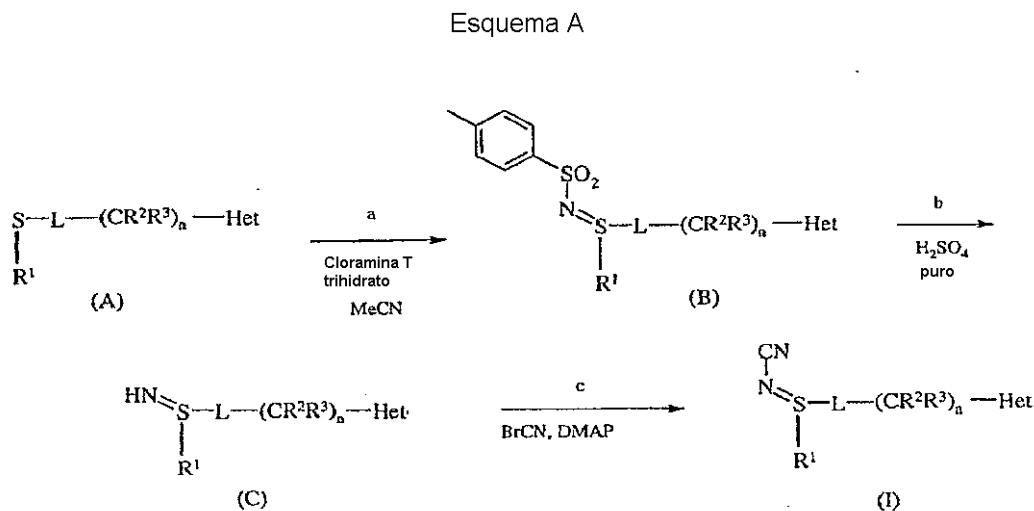
En todo este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius, y todos los porcentajes son porcentajes en peso a menos que se afirme lo contrario.

Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino" así como los términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio", "arilalquilo", "heteroarilalquilo" y "alquilsulfonilo", tal como se usan aquí, incluyen dentro de su alcance restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. De este modo, son grupos alquilo típicos metilo, etilo, 1-metil-etilo, propilo, 1,2-dimetiletilo, y ciclopropilo. A menos que se diga específicamente lo contrario, cada uno puede estar sin substituir o substituido con uno o más substituyentes seleccionados de, pero no limitados a, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, ciano, arilo, con tal de que los substituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y de la energía de deformación. El término "haloalquilo" y "haloalqueno" incluye grupos alquilo o alqueno substituidos con de uno al máximo posible número de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo el flúor preferido. Los términos "alqueno" y "alquino" se desea que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, viz., N, O o S; estos anillos aromáticos pueden estar condensados con otros sistemas aromáticos. Los substituyentes de arilo o heteroarilo pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, arilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(O), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHC(O), C(O)OH, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)O, C(O)NH<sub>2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-C(O)N, con tal de que los substituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y de la energía de deformación.

Los materiales de partida de sulfilimina de Fórmula I son la materia de una solicitud de patente presentada concurrentemente con esta solicitud y algunos de ellos se han descrito en la publicación de patente de EE.UU. 2005/0228027. Se pueden preparar a partir de los correspondientes sulfuros según los siguientes Esquemas A y B.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n y L son como se define previamente se pueden preparar por los métodos ilustrados en el Esquema A.



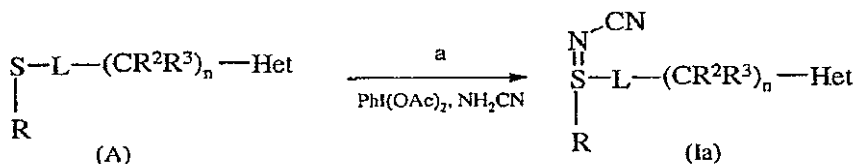
En la etapa a del Esquema A, el sulfuro de fórmula (A) se imina con cloroamina T trihidrato un disolvente polar a 25-60°C para proporcionar una N-tosilsulfilimina de fórmula (B). En la mayoría de los casos, el acetonitrilo es el disolvente preferido para la iminación.

En la etapa b del Esquema A, se hidroliza N-tosilsulfilimina (B) en ácido sulfúrico puro para proporcionar la sulfilimina no N-substituida (C). Este producto se usa típicamente directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfilimina (C) se puede cianar con bromuro de cianógeno en presencia de una base para proporcionar sulfilimina N-substituida (I).

Los compuestos de fórmula (I), en la que Het, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n y L son como se define previamente se pueden preparar por el método ilustrado en el Esquema B. Por consiguiente, el sulfuro precursor se oxida con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0°C para dar sulfilimina (Ia). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

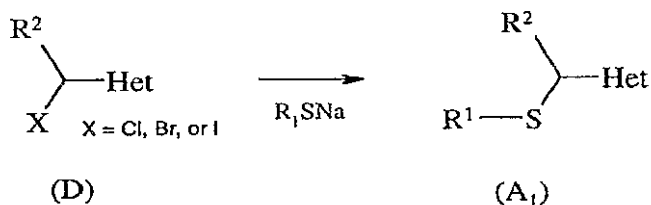
Esquema B



Los sulfuros precursores (A), a su vez, se pueden preparar de diferentes modos como se ilustra en los Esquemas C, D, E, F, G, H e I.

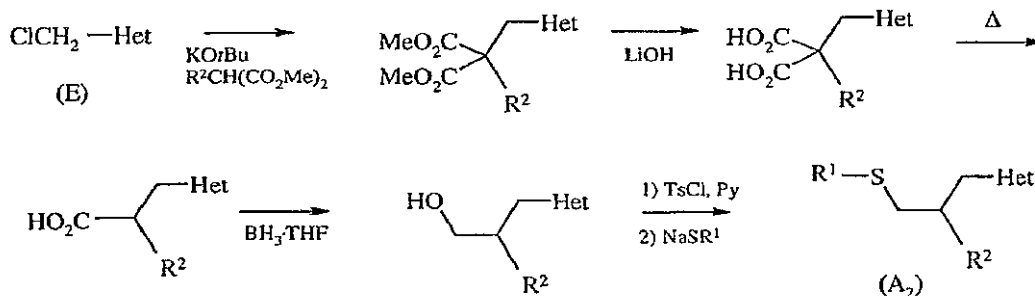
- 5 En el Esquema C, el sulfuro de fórmula (A<sub>1</sub>), en la que L es un enlace sencillo, n es 1, R<sup>3</sup> = H, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Het son como se define previamente se puede preparar a partir de haluros de fórmula (D) por sustitución nucleófila con sal de sodio de un alquiltiol.

Esquema C



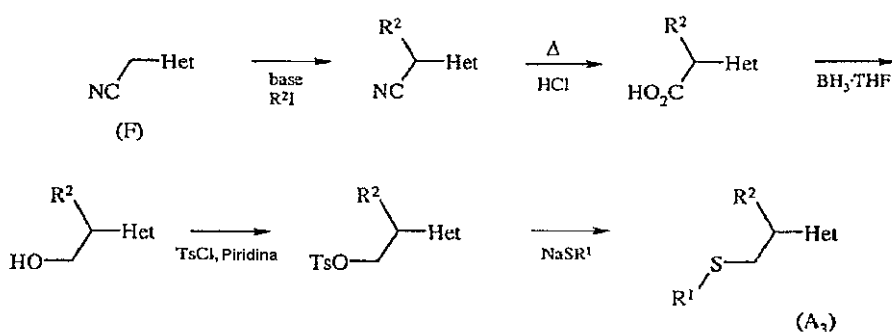
- 10 En el Esquema D, el sulfuro de fórmula (A<sub>2</sub>), en el que L es un enlace sencillo, n es 3, R<sup>3</sup> = H, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Het son como se define previamente, se pueden preparar a partir del cloruro de fórmula (E) haciendo reaccionar con un malonato de metilo 2-monosustituido en presencia de base tal como terc-butóxido de potasio para proporcionar malonato 2,2-disustituido, hidrólisis en condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilato) en presencia de una base como piridina para dar un tosilato y reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseado.

Esquema D



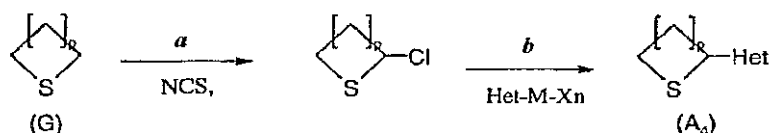
- 15
- 20 En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A<sub>3</sub>), en el que L es un enlace sencillo, n es 2, R<sup>3</sup> = H, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Het son como se define previamente, se puede preparar a partir del nitrilo de fórmula (F) por desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar nitrilo α-alquilado, hidrólisis del nitrilo α-alquilado en presencia de un ácido fuerte como HCl para dar un ácido, reducción del ácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de tosilato en presencia de una base como piridina para dar un tosilato y reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseado.

Esquema E



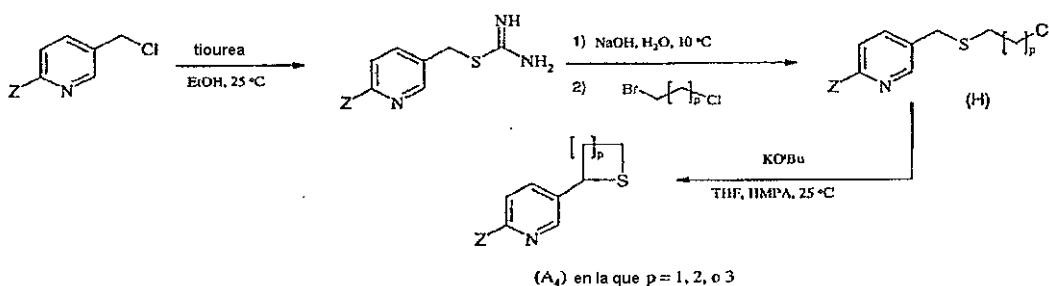
5 En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A<sub>4</sub>), en el que n es 0, R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-, L es -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- en la que p es 2 o 3 y, tomados conjuntamente con R<sup>1</sup>, S y L forman un anillo de 5 o 6 miembros, y Het es como se define previamente se puede preparar a partir de tetrahidrotiofeno (p=2) o sulfuro de pentametileno (p=3) (G). La cloración del material de partida de sulfuro cíclico con N-clorosuccinimida en benceno seguida de alquilación con ciertos heterociclos litiados o reactivos de Grignard puede conducir a los deseados sulfuros (A<sub>4</sub>) con rendimiento satisfactorio.

Esquema F



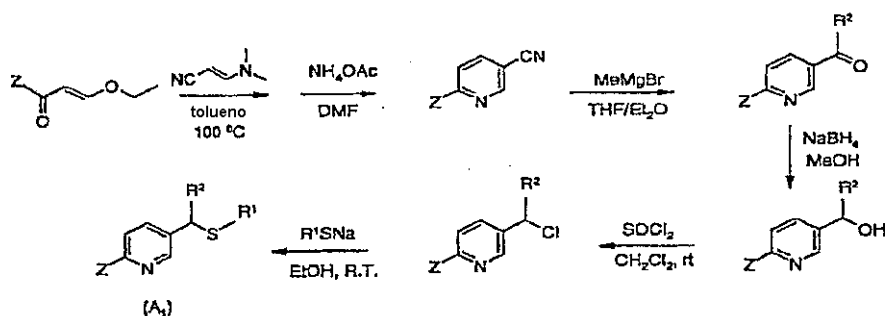
10 Un protocolo más eficiente para llegar a los sulfuros cíclicos de fórmula (A<sub>4</sub>) se ilustra en el Esquema G en el que Het es un piridin-3-ilo 6-substituido y Z es como se define previamente. Por consiguiente, se añade tiourea a una clorometilpiridina substituida que, después de hidrólisis, y alquilación con el apropiado bromocloroalcano (p= 1, 2 o 3) en condiciones básicas acuosas, da sulfuro (H). La ciclación subsecuente de (G) en presencia de una base como t-butoxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como THF proporciona sulfuro cíclico (A<sub>4</sub>).

Esquema G



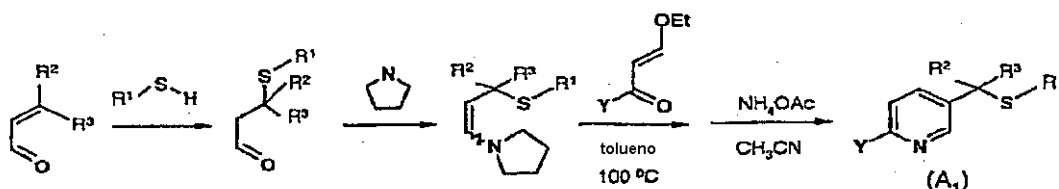
15 Ciertos sulfuros de fórmula (A<sub>1</sub>) en la que Het es un piridin-3-ilo substituido, Z es como se define previamente, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> se pueden preparar alternativamente vía métodos ilustrados en el Esquema H. Por consiguiente, la enona apropiada se copula con dimetilaminoacrilonitrilo y se cicla con acetato de amonio en DMF para dar el correspondiente nicotinonitrilo 6-substituido. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, reducción con borohidruro de sodio, cloración con cloruro de tionilo, y sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquilol proporciona los sulfuros (A<sub>1</sub>) deseados.

Esquema H



5 Una variación del Esquema H se ilustra en el Esquema I, en el que enaminas, formadas de la adición de una amina, por ejemplo, pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados apropiadamente sustituidos, se copulan con enonas sustituidas y se ciclan con acetato de amonio en  $\text{CH}_3\text{CN}$  para dar los deseados sulfuros ( $\text{A}_1$ ) en los que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , y Z se definen previamente.

Esquema I



El agente oxidante empleado en la presente invención es un permanganato de metal alcalino.

10 Los permanganatos de sodio y de potasio son los permanganatos de metal alcalino preferidos, siendo el permanganato de sodio el más preferido. El intervalo de equivalentes de sal de permanganato puede ser de 0,9 a 1,1 con relación al sustrato de sulfilimina. El número preferido de equivalentes es 0,95. Cuando se prepara la mezcla de reacción de permanganato es aconsejable enfriar el permanganato en exceso. Se pueden usar sales de meta-bisulfito (tales como de sodio o potasio) en la etapa de enfriamiento de la preparación. La sal de elección preferida es la de sodio. El número de equivalentes de meta-bisulfito puede variar de 1,0 a 5,0 con relación a la estequiometría del permanganato. El intervalo preferido de equivalentes es de 2,0 a 4,0.

15 El procedimiento de la presente invención se efectúa en un disolvente orgánico apropiado que es esencialmente inerte a las fuertes condiciones oxidantes. Los disolventes orgánicos particularmente apropiados son hidrocarburos alifáticos halogenados y aromáticos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano y diclorobenceno, y nitrilos alifáticos y aromáticos tales como acetonitrilo y benzonitrilo. Los disolventes de reacción preferidos son cloruro de metileno y acetonitrilo. A menudo es conveniente realizar la oxidación en un sistema disolvente bifásico que comprende una mezcla de, por ejemplo, un hidrocarburo alifático halogenado tal como diclorometano y agua.

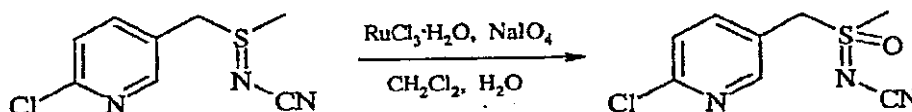
La temperatura de reacción puede variar de  $-10^\circ\text{C}$  a  $45^\circ\text{C}$ . El intervalo preferido es de  $10^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ .

25 El sustrato de sulfilimina se puede disolver en el disolvente orgánico y añaden conjuntamente a la disolución acuosa de agente oxidante o la disolución de agente oxidante acuoso se puede añadir a la disolución de sulfilimina en el disolvente orgánico. El orden de adición preferido es añadir conjuntamente la disolución de sulfilimina a la disolución acuosa del agente oxidante.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención.

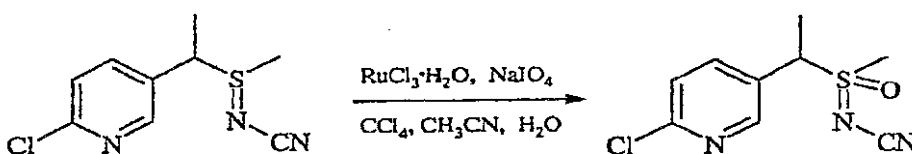
## Ejemplos

Ejemplo 1 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-cloro)piridina-metil-N-cianosulfoximina



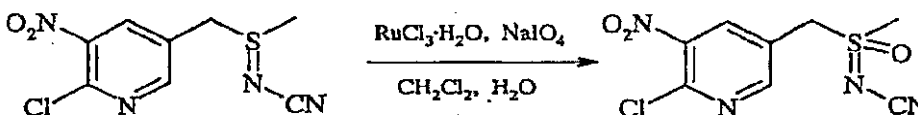
- 5 Se disolvió 5-(2-cloro)piridina-metil-N-cianosulfilimina (151 g, 0,7 mol) en 4 litros de diclorometano y se añadió a una disolución de peryodato de sodio (302 g, 1,4 mol) en 3 litros de agua. Se añadió cloruro de rutenio (III) hidrato (160 mg) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se trató con carbón y a continuación se filtró y concentró. El sólido marrón se trituró en una mezcla de acetona y hexano, se recogió por filtración y se secó a 110 g de producto. Pf. 120-122°C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,5 (d, 1H, J = 1,9), 7,9 (dd, 1H, J = 1,9, 8,3), 7,6 (d, 1H, J = 8,3), 5,1 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

- 10 Ejemplo 2 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-cloro)piridina-1-etil-N-cianosulfoximina.



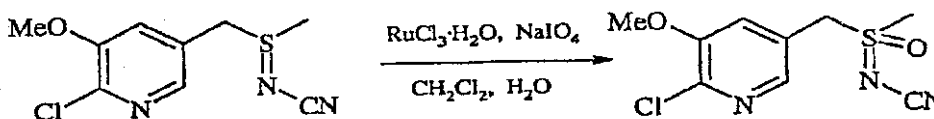
- 15 Se preparó una disolución de 300 gramos de peryodato de sodio en 3,1 litros de agua. Se añadieron 2 litros de tetracloruro de carbono y 1,7 litros de acetonitrilo a la disolución seguido de 1,6 gramos de cloruro de rutenio (III) hidrato. Se disolvió 5-(2-cloro)piridina-1-etil-N-cianosulfilimina (161 g, 0,7 mol) en 350 mililitros de acetonitrilo y se añadió a la mezcla agitada a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{NaHSO}_3$  acuoso, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se trató con carbón vegetal y a continuación se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró en una mezcla de hexano y acetona para dar 101 g de una mezcla 3:2 de diastéromeros en forma de un sólido blanco. Pf 102-110°C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,5 (d, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,45 (m, 3H); 1,8 (d, 3H).

- 20 Ejemplo 3 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-cloro-3-nitro)piridina-metil-N-cianosulfoximina.



- 25 Se preparó una disolución añadiendo peryodato de sodio (661 mg, 3,1 mmol) a 7 mililitros de agua a 25°C seguido de 7 mililitros de diclorometano seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (8,7 mg, 0,04 mmol). Se disolvió 5-(2-cloro-3-nitro)piridina-metil-N-cianosulfilimina (400 mg, 1,5 mmol) en 3 mililitros de diclorometano y se añadió gota a gota a la solución a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto, pf. 138-140°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,44 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,04 (s, 3H). LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  275. Encontrado 275.

Ejemplo 4 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-cloro-3-metoxi)piridina-metil-N-cianosulfoximina.

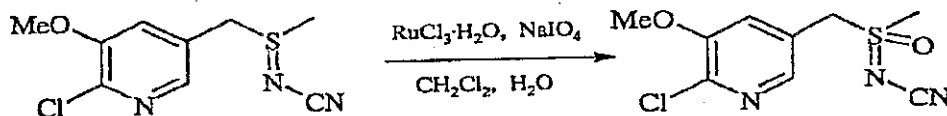


- 30 Se preparó una disolución añadiendo peryodato de sodio (351 mg, 1,6 mmol) a 3 mililitros de agua a 25°C seguido de 3 mililitros de diclorometano seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (4,6 mg, 0,021 mmol). Se disolvió 5-(2-cloro-3-metoxi)piridina-metil-N-cianosulfilimina (200 mg, 0,82 mmol) en 2,5 mililitros de diclorometano y se añadió gota a gota a la disolución y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó después de la filtración, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un sólido blanco, pf 123-125°C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,63 (dd, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,11 (s, 3H). LC-MS (ELSD): masa



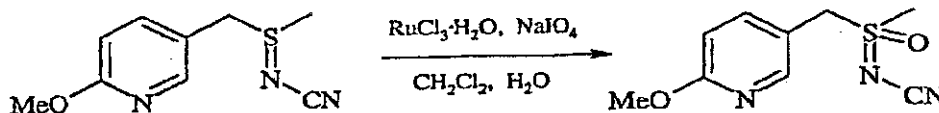
calculada para  $C_9H_{11}ClN_3O_2S$   $[M+H]^+$  260. Encontrado 260.

Ejemplo 5 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-cloro-3-bromo)piridina-metil-N-cianosulfoximina.



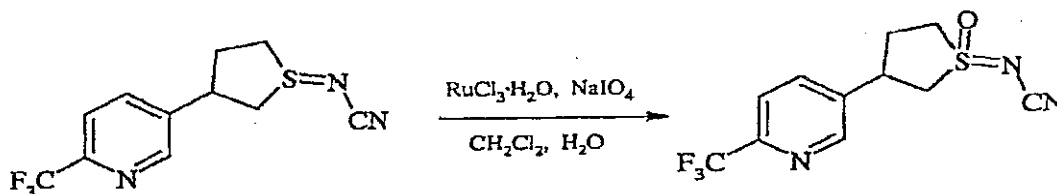
5 Se preparó una disolución añadiendo peryodato de sodio (246 mg, 1,2 mmol) a 3 mililitros de agua a 25°C seguido de 3 mililitros de diclorometano seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (6,6 mg, 0,029 mmol). Se disolvió 5-(2-cloro-3-bromo)piridina-metil-N-cianosulfilimina (170 mg, 0,6 mmol) en 2 mililitros de diclorometano y se añadió gota a gota a la disolución y se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró hasta un sólido blanco, pf 139-142°C.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3/DMSO$ )  $\delta$  8,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 3,5 (s, 3H). LC-MS (ELSD): masa calculada para  $C_8H_7BrClN_3OS$   $[M + H]^+$  308. Encontrado 308.

10 Ejemplo 6 (no según la invención). Preparación de metil-5-(2-metoxi)piridina-metil-N-cianosulfoximina.



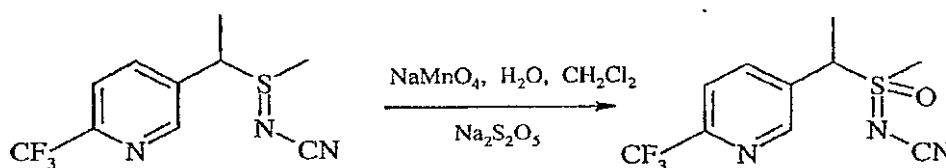
15 Se preparó una disolución añadiendo peryodato de sodio (818 mg, 3,8 mmol) a 6 mililitros de agua a 25°C seguido de 6 mililitros de diclorometano seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (22 mg, 0,095 mmol). Se disolvió 5-(2-metoxi)piridina-metil-N-cianosulfilimina (400 mg, 1,9 mmol) en 3 mililitros de diclorometano y se añadió gota a gota a la disolución. La reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (10 mililitros) y se pasó a través de un tapón de tierra de diatomeas. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar la sulfoximina en forma de un sólido amarillo, pf = 89-91°C.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3/DMSO$ )  $\delta$  8,2 (d, 1H), 7,7 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,1 (s, 3H). LC-MS (ELSD): masa calculada para  $C_9H_{11}N_3O_2S$   $[M + H]^+$  225. Encontrado 225.

Ejemplo 7 (no según la invención). Preparación de 3-[5-(2-trifluorometil)piridina-metil-N-ciano-ciclopentilsulfoximina.



20 Se preparó una disolución añadiendo peryodato de sodio (861 mg, 4,07 mmol) a 14 mililitros de agua seguido de 24 ml de diclorometano seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (8 mg, 0,04 mmol). Se añadió 3-[5-(2-trifluorometil)piridina-N-ciano-ciclopentilsulfilimina (1,00 mg, 3,66 mmol) a la disolución. La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió alcohol isopropílico (0,5 mililitros) a la disolución. La reacción se pasó a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar la sulfoximina en forma de un sólido (360 mg, 34%) blancuzco.  $^1H$  RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (dobletes solapados, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,9 (dobletes solapados, 1H), 4,4-3,9 (m, 2H), 3,8-3,6 (m, 3H), 3,0-2,5 (m, 2H).

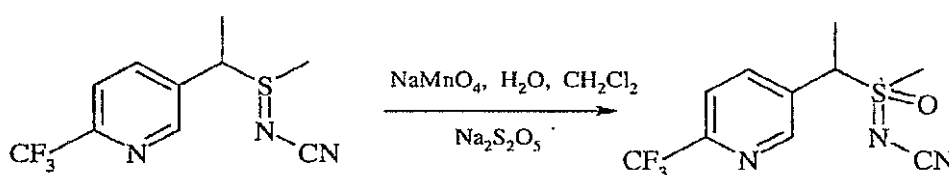
Ejemplo 8. Preparación de metil-5-(2-trifluorometil)piridina-1-etil-N-cianosulfoximina.



30 A un matraz de fondo redondo de 5 l de cuatro bocas equipado con un embudo de adición, condensador de reflujo, agitación mecánica, y termopozo se cargaron 1.472 g (0,845 mol) de sulfilimina al 15% peso/peso en diclorometano. La disolución se enfrió a 3°C en un baño de agua con hielo con agitación. A esta disolución se le añadieron 299 g (0,845 mol) de una disolución acuosa de permanganato de sodio al 40% peso/peso vía un embudo de adición durante un período de 2 h. La velocidad de adición se controló de modo que la temperatura interna se elevara de

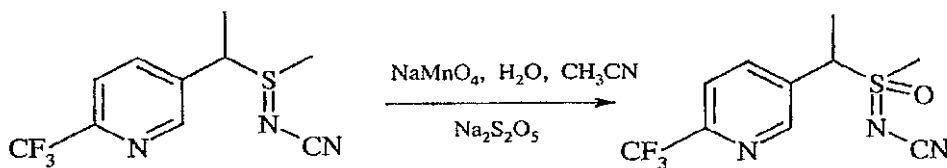
3°C a 11°C durante la adición de permanganato. El embudo de adición se lavó con 80 ml de agua. A continuación, la reacción se dejó en agitación con un baño de hielo de enfriamiento durante 1 h. A esta mezcla se añadió una disolución de 645 g de metabisulfito de sodio (3,38 mol) en 1.200 ml de agua durante un período de 1,5 h. Se observó una exoterma definida durante la adición inicial de la disolución de bisulfito (la temperatura interna de la disolución se elevó de 3°C a 30°C). Se añadieron 250 ml de agua adicionales y la reacción se dejó agitar durante unas 2 h adicionales hasta que todos los subproductos de manganeso marrones se desprendieron de las paredes del recipiente de reacción. A esta mezcla se añadieron 180 ml de acetonitrilo. Alrededor de 2 l de la mezcla de reacción se filtró por succión a través de un embudo sinterizado de vidrio grueso (la filtración fue rápida), y la torta del filtro se lavó con 250 ml de diclorometano. La capa orgánica se concentró a continuación en un rotavapor. La porción restante de la mezcla de reacción se filtró a través del mismo embudo de adición sinterizado y la torta de filtro se lavó con otros 250 ml de diclorometano. La capa orgánica del fondo se recogió y añadió a la otra porción y se concentró en un rotavapor para dar 228 g (rendimiento 97% basado en el teórico) de un sólido blancuzco. El ensayo de LC de este material en bruto indicó que la pureza era 96%:

Ejemplo 9. Preparación de metil-5-(2-trifluorometil)piridina-1-etil-N-cianosulfoximina.



En un matraz de fondo redondo de 5 l de 4 bocas, una mezcla de 400 ml de diclorometano, 400 ml de agua, y 320 ml (1,25 moles) de una disolución acuosa al 40% de  $\text{NaMnO}_4$  se enfrió a 13°C con un baño de hielo. A esta mezcla rápidamente agitada se añadió gota a gota una disolución de sulfilimina (~1,0 mol) en 1.000 ml de diclorometano (~1.560 g) durante 1 3/4 h. Durante este tiempo el baño de hielo se bajó o elevó para mantener una temperatura de reacción de 13-20°C. Después de agitar durante 30 min a 15°C, se añadió una disolución de 570 g (3,0 mol, 3 equiv) de metabisulfito de sodio en 900 ml de agua con agitación rápida durante 1,5 h. Muy exotérmica, la temperatura aumentó de 15-28°C rápidamente al principio. La mezcla se agitó a TA (23°C) durante 30 min, y a continuación se filtró. El sólido se lavó con dos volúmenes de torta húmeda de diclorometano. La mezcla transparente de dos fases se transfirió a un embudo de decantación de 4 l, y se recogieron los productos orgánicos del fondo. La capa acuosa se volvió a extraer con 30 ml de diclorometano, y los productos orgánicos se combinaron con el primer corte. La disolución se concentró a vacío para dar 275 g de un sólido blanco. Este sólido se secó con aire durante la noche en una campana extractora para dar 260 g y finalmente en un horno de vacío a 40°C para dar 259 g (93% en peso) de un sólido blanco. El análisis de LC indicó una relación (área) 30:68 de dos isómeros y una pureza de 97%.

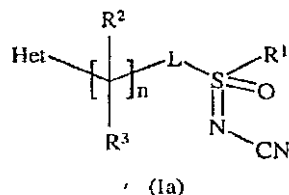
Ejemplo 10. Preparación de metil-5-(2-trifluorometil)piridina-1-etil-N-cianosulfoximina.



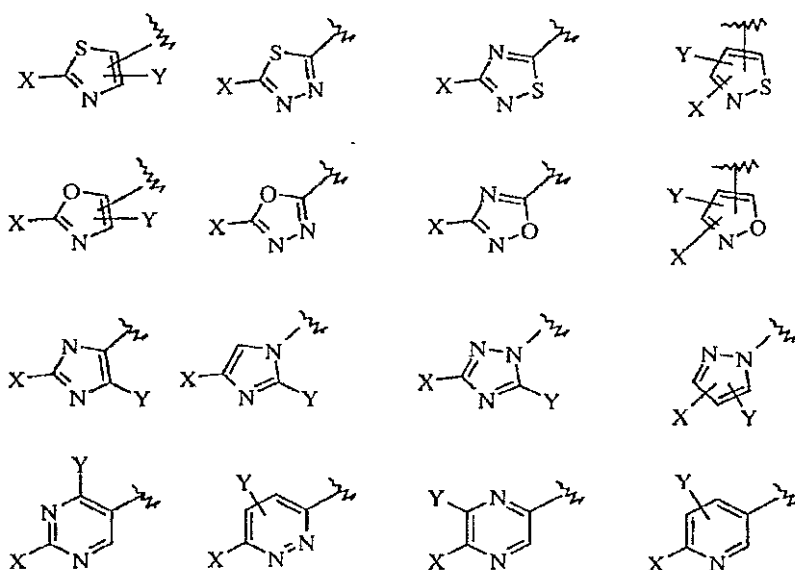
Una disolución de sulfilimina (~0,022 moles) en acetonitrilo (50 ml) se enfrió en un baño de hielo a 5°C. Se añadió a la disolución bien agitada 8,0 gramos (0,022 moles) de una disolución acuosa al 40% en peso acuosa de  $\text{NaMnO}_4$  durante 20 minutos. Durante la adición la temperatura de reacción aumentó a 24°C. La suspensión de reacción marrón resultante se dejó en agitación durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 5°C. Se añadió una disolución acuosa al 30% en peso de metabisulfito de sodio (29,8 gramos, 0,047 moles) a la mezcla de reacción agitada vigorosamente en porciones durante 20 minutos. La adición es exotérmica, aumentando la temperatura en 15 a 20°C durante el curso de la adición. La suspensión de la mezcla de reacción se espesó durante la adición. Se añadieron acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) adicionales para facilitar la mezcla. La mezcla de reacción enfriada se filtró a vacío a través de un embudo de filtro de vidrio sinterizado medio. Los sólidos grises recogidos se lavaron con acetonitrilo (5 ml). El filtrado y lavado combinado se transfirió a un embudo de separación, las fases se dejaron separar y se retiró la fase acuosa inferior. La fase orgánica superior se concentró al vacío, con una carga (40 gramos) de disolvente de alcohol isopropílico para dar 5,2 gramos (recuperación de 83% en peso) de sulfoximina en bruto en forma de un sólido amarillo. La recristalización en alcohol isopropílico (4 ml) dio 3,3 gramos (52%) de sulfoximina en forma de un sólido blanco. El análisis de LC indicó una relación (área) de 81:19 de los dos isómeros y una pureza de 89%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de sulfoximinas (Ia) insecticidas,



- 5 en la que  
Het representa



X representa halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R<sup>6</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

- 10 Y representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>m</sub>R<sup>1</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, arilo o heteroarilo;

n es un número entero de 0-3;

- 15 L representa un enlace sencillo, -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros y p es un número entero de 1-3, -CH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)- en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 6 miembros, o -CH- en la que L, R<sup>2</sup> y el carbono común al que se conectan tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros con hasta, pero no más de, 1 heteroátomo.

- 20 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo, heteroarilalquilo, o -CH<sub>2</sub>- en casos en los que R<sup>1</sup>, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros.

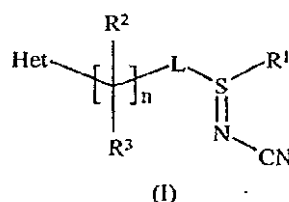
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN, SO<sub>m</sub>R<sup>6</sup> en la que m es un número entero de 0-2, COOR<sup>4</sup> o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, arilalquilo, heteroarilalquilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y el carbono común al que se unen forman un anillo de 3-6 miembros;

- 25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> independientemente representan hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R<sup>6</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

5 en la que "alquilo", "alqueno", "alquino" y "alcoxi" incluyen restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclica, y cada uno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de, pero no limitados a, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, ciano, arilo, con tal de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y de la energía de deformación; y "arilo" se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo; y "arilo" y "heteroarilo" pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, arilo, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo, arilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(O), (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NHC(O), C(O)OH, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)O, C(O)NH<sub>2</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NH o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-C(O)N, con tal de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y de la energía de deformación;

10 que comprende oxidar una sulfilimina de fórmula (I)



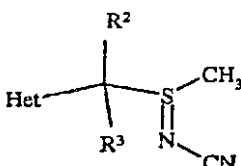
en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, L, Het y n son como se define previamente

15 poniendo en contacto la sulfilimina en un disolvente orgánico apropiado que es esencialmente inerte en las fuertes condiciones oxidantes con un agente oxidante que comprende un permanganato de metal alcalino a una temperatura de -10 a 45°C.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que Het es (6-sustituido)piridin-3-ilo o (2-sustituido)tiazol-5-ilo y en la que X es halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> e Y es hidrógeno.

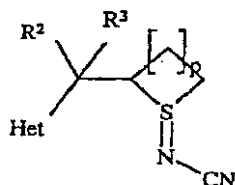
20 3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la sulfilimina de partida tiene la estructura



en la que

Het, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define previamente.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la sulfilimina de partida tiene la estructura

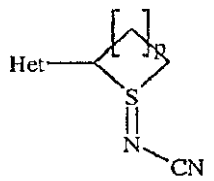


25

en la que

p es un número entero de 1-3, y Het, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define previamente.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la sulfilimina de partida tiene la estructura



en la que

p es un número entero de 1-3, y Het es como se define previamente.

- 5 6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la temperatura es de 10°C a 30°C.
7. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el disolvente orgánico es un hidrocarburo alifático halogenado o aromático halogenado o un nitrilo alifático o aromático.
8. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el procedimiento se efectúa en un sistema disolvente bifásico que comprende una mezcla de un hidrocarburo alifático halogenado y agua.