

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 006**

51 Int. Cl.:

**A01N 47/40** (2006.01)  
**A01N 43/22** (2006.01)  
**A01P 7/04** (2006.01)  
**C07D 213/53** (2006.01)  
**C07D 213/34** (2006.01)  
**C07D 213/57** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/US2009/006670**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10074747**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09795588 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2369935**

54 Título: **Composiciones insecticidas estables y métodos para producirlas**

30 Prioridad:

**26.12.2008 US 203600 P**

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

**08.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**QIN, KUIDE y  
BOUCHER, JR., RAYMOND, E.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 589 006 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

Composiciones insecticidas estables y métodos para producirlas

**Campo de la invención**

La invención revelada en este documento se refiere al campo de los plaguicidas y a su uso en el control de plagas.

**5 Antecedentes de la invención**

Las plagas causan millones de muertes humanas alrededor del mundo cada año. Por otra parte, hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses por año. Las termitas causan daño a varias estructuras tales como las viviendas. Estas pérdidas por daños causados por termitas ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses por año. Como nota final, muchas plagas en comidas almacenadas comen y adulteran los alimentos en almacén. Estas pérdidas de comida almacenada ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año, pero de manera más significativa, privan a la gente de la alimentación necesaria.

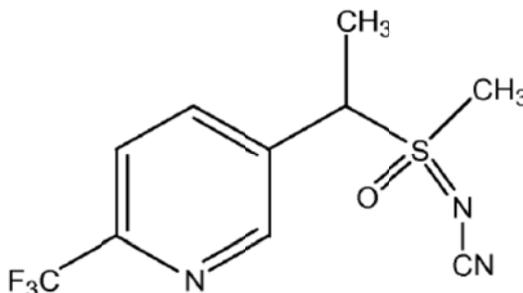
Muchas composiciones plaguicidas se han desarrollado con el tiempo para destruir plagas y aliviar los daños que causan. Con respecto a al menos algunas de estas composiciones, las inestabilidades físicas y químicas pueden llevar a una reducción en la actividad plaguicida de la composición y/o presentar complicaciones cuando llega el momento de aplicar la composición a un locus donde el control de las plagas es necesario o deseado. Por ejemplo, las inestabilidades físicas y químicas pueden alterar una o varias propiedades de la composición que hacen difícil o imposible la preparación de solución apropiadas de la composición para usar. Más en particular, se proporcionan muchas composiciones plaguicidas en una formulación concentrada del fabricante y luego son diluidas por un usuario final antes de su aplicación. Durante el tiempo entre la preparación y la aplicación, las formas líquidas de las composiciones plaguicidas se pueden solidificar como resultado de inestabilidades químicas y físicas de la composición. A menudo, esta solidificación evita o impide sustancialmente la dispersión de la composición en una solución apropiada para la aplicación, dando como resultado una mayor carga y costos del usuario y/o productos plaguicidas desperdiciados. Más aún, cuando las inestabilidades físicas y químicas llevan a una reducción en la actividad plaguicida de una composición, se requiere a menudo un incremento en la concentración a la que se aplica el plaguicida y/o aplicaciones más frecuentes de la composición plaguicida. Como resultado, los costos de usuario y el costo para los consumidores pueden aumentar. En consecuencia, existe una necesidad de nuevas composiciones plaguicidas que exhiben mayores propiedades de estabilidad química y física.

La publicación de solicitud de patente U. S. 2007/0203191 A1 describe determinados compuestos N-sustituídos de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilsulfoximina y su uso en control de insectos. Ahora se ha descubierto cómo mejorar la estabilidad de las composiciones que incluyen uno o varios de estos compuestos durante prolongados períodos de tiempo.

El documento WO 2009/149134 revela sulfoximinas N-sustituídas para controlar la resistencia de los insectos a los insecticidas.

La presente invención se refiere a nuevas composiciones que incluyen una mezcla isomérica de un compuesto N-sustituído de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilsulfoximina y exhiben mayor estabilidad, junto con su uso en el control de insectos y otros invertebrados determinados, en particular áfidos y otros insectos chupadores. La presente invención también incluye nuevos procedimientos de síntesis para preparar las composiciones y los métodos de control de insectos usando las composiciones.

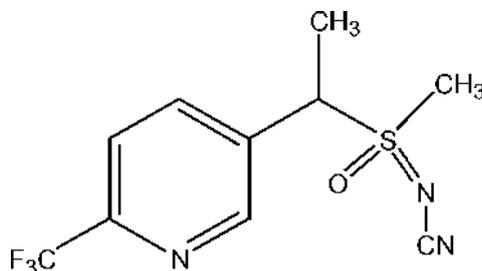
Esta invención se refiere a composiciones útiles para el control de insectos, en especial útiles para el control de áfidos y otros insectos chupadores, junto con métodos para prepararlas. Más específicamente, en una realización, un método incluye proporcionar una composición que incluye una primera relación entre estereoisómeros de un compuesto que tiene la fórmula (I):



y calentar la composición de una manera efectiva para proporcionar una segunda relación distinta entre los

estereoisómeros, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de 50 °C durante al menos cuatro horas.

En otra realización, un método incluye proporcionar una composición que incluye una mezcla estereoisomérica de un compuesto que tiene la siguiente estructura:



5 en donde la mezcla se define por un primer par de diastereómeros y un segundo par de diastereómeros; y calentar la composición para convertir al menos una porción del segundo par de diastereómeros en el primer par de diastereómeros, en donde el calentamiento se lleva a cabo en un mínimo de 50 °C durante al menos cuatro horas.

En otra realización, una composición incluye una espinosina seleccionada del grupo que consiste en espinetoram, espinosad y mezclas de ellos y una mezcla estereoisomérica de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida definida por un primer par de diastereómeros y un  
10 segundo par de diastereómeros, en donde el primer y el segundo par de diastereómeros están presentes en una relación de al menos aproximadamente 3:1, en donde el primer par de diastereómeros se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y el segundo par de diastereómeros se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y  
15 {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida. En una forma, el primer y el segundo par de diastereómeros están presentes en una relación de aproximadamente 3:1 a 100:1. En otra forma, el primer y el segundo par de diastereómeros están presentes en una relación de aproximadamente 3:1 a 40:1.

En otra realización más, un método incluye la aplicación a un locus donde se desea el control de una cantidad inactivante de insectos de una composición plaguicida.

20 Aún otras realizaciones, las formas, características, aspectos, beneficios, objetos y ventajas de la presente invención se volverán obvias a partir de la descripción detallada y los ejemplos proporcionados.

Sustituyentes (lista no exhaustiva)

Los ejemplos dados para los sustituyentes son (excepto para halo) no exhaustivos y no se deben construir como limitativos de la invención revelada en este documento.

25 “**Alquilo**” (incluyendo los términos derivados tales como alcoxi) significa grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos que incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo.

“**Alcoxi**” significa un alquilo que también consiste en un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi y decoxi.

30 “**Arilo**” significa un sustituyente cíclico aromático que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenililo.

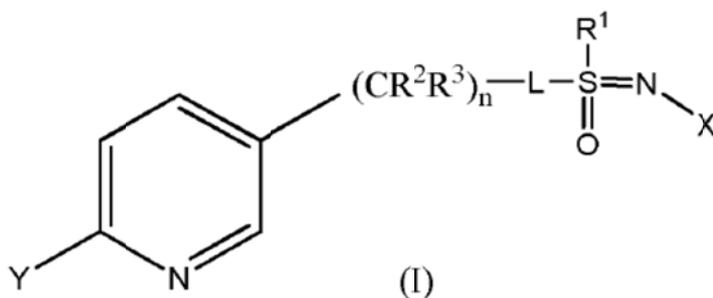
“**Halo**” significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

“**Haloalquilo**” significa un grupo alquilo sustituido con uno a la cantidad máxima posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos.

### 35 Descripción detallada de la invención

A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todos los porcentajes son porcentajes en peso, a menos que se establezca otra cosa.

Los compuestos de la fórmula (Ia),



en donde

X representa NO<sub>2</sub>, CN o COOR<sup>4</sup>;

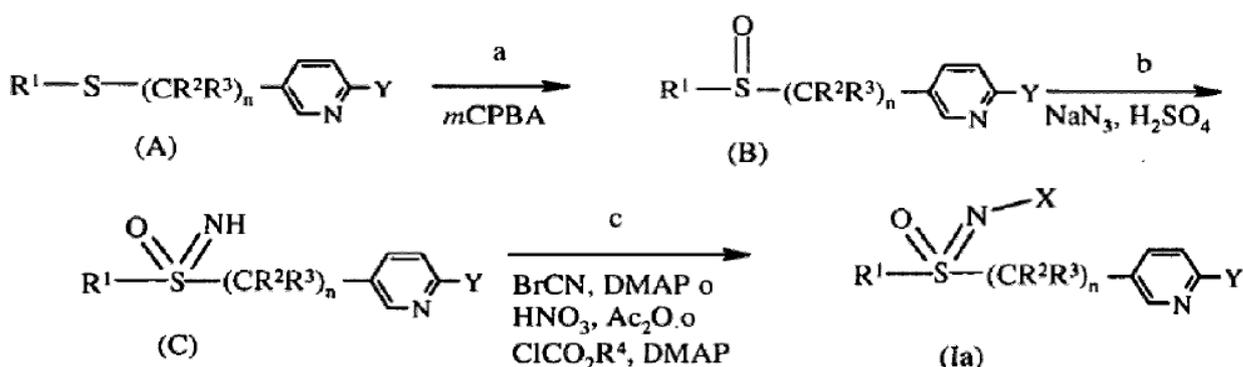
R<sup>1</sup> representa alquilo (C1-C4);

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son distintos entre sí y representan, de modo individual, hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro o bromo;

Y representa haloalquilo (C1-C4), F, Cl, Br o I; y

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3), se pueden preparar por medio de los métodos ilustrados en el Esquema A:

Esquema A



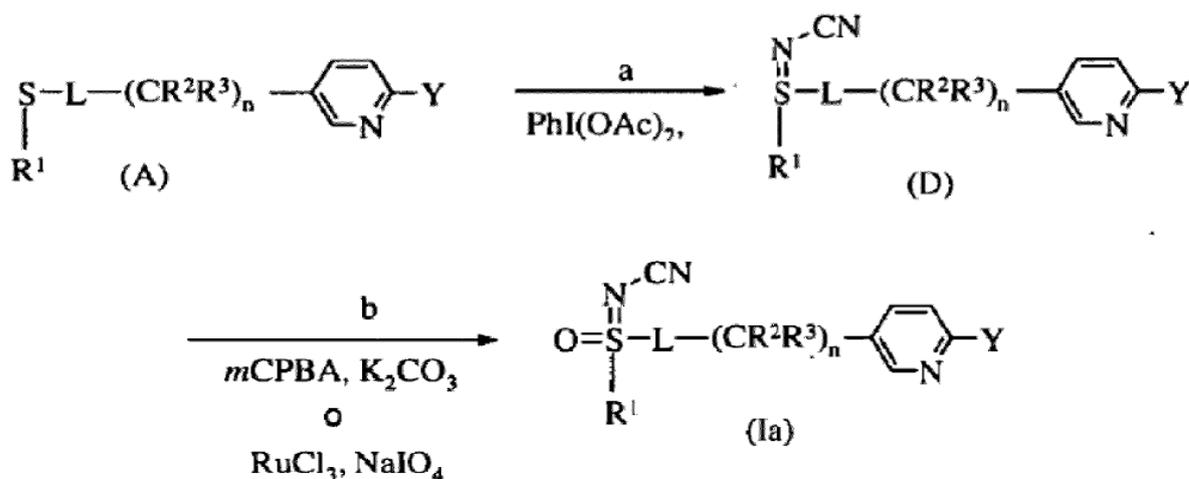
10 En la etapa a del Esquema A, el sulfuro de la fórmula (A) se oxida con ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) en un disolvente polar a menos de 0 °C para proporcionar sulfóxido de la fórmula (B). En la mayoría de los casos, el diclorometano es el disolvente preferido para oxidación.

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

20 En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) se puede cianar con bromuro de cianógeno en presencia de una base o se puede nitrar con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo temperatura moderadamente elevada o carboxilar con alquil (R<sup>4</sup>) cloroformiato en presencia de una base tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proporcionar sulfoximina N-sustituida (Ia). La base se requiere para una cianación eficaz y carboxilación y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se usa como catalizador para una eficaz reacción de nitración.

Los compuestos de la fórmula (Ia), en donde X representa CN y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e Y son como se definieron previamente y n es 1, se pueden preparar por el método moderado 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 sulfilimina (D). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 En la etapa b del Esquema B, la sulfilimina (D) se oxida con mCPBA. Se emplea una base como carbonato de potasio para dar la acidez de mCPBA. Los disolventes polares próticos tales como etanol y agua se usan para incrementar la solubilidad del material de partida de sulfilimina y se emplea la base. La sulfilimina (D) también se puede oxidar con solución acuosa de peryodinato de sodio o de potasio en presencia de catalizador de tricloruro de rutenio hidratado o catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser disolvente aprótico polar tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cloroformo o acetonitrilo.

10 El carbono α de la sulfoximina N-sustituída de la fórmula (Ia), es decir, n = 1, R<sup>3</sup> = H en el grupo (CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) adyacente a la función de sulfoximina N-sustituída luego se puede alquilar o halogenar (R<sup>5</sup>) en presencia de una base tales como hexametildisilamida de potasio (KHMDS) para dar sulfoximinas N-sustituídas de la fórmula (Ib), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, L e Y son como se definieron previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como se ilustra en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro (R<sup>5</sup> = alquilo), bencensulfonimida (R<sup>5</sup> = F), tetracloroeteno (R<sup>5</sup> = Cl) y tetrafluoroeteno (R<sup>5</sup> = Br).

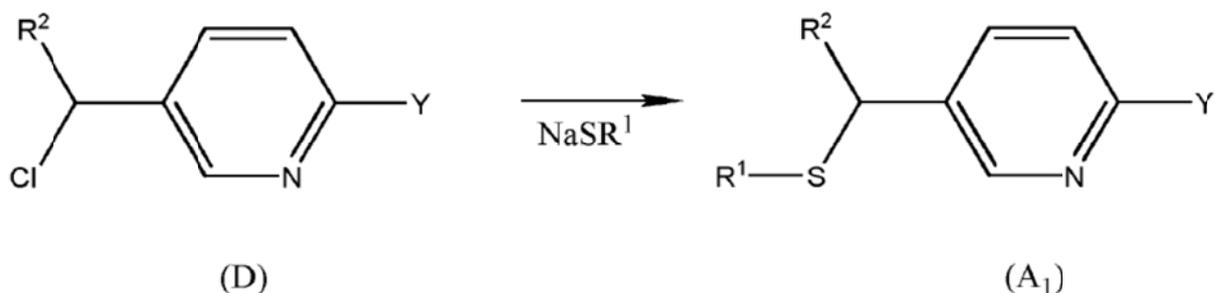
Esquema C



Los sulfuros (A) de partida en el Esquema A se pueden preparar en diferentes formas como se ilustra en los Esquemas D, E, F, G y H.

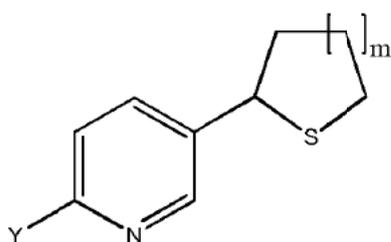
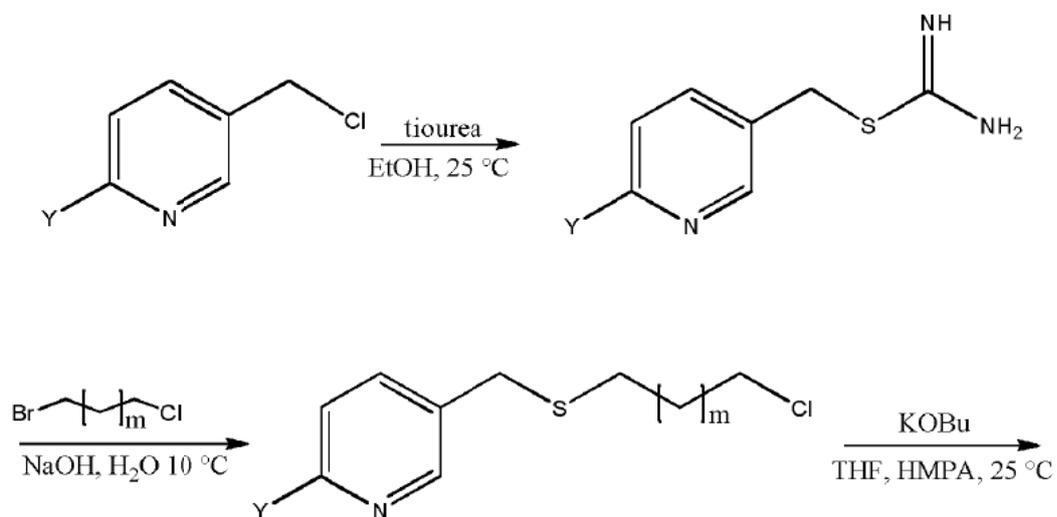
20 En el Esquema D, el sulfuro de la fórmula (A<sub>1</sub>), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y son como se definieron previamente, n = 1 y R<sup>3</sup> = H, se pueden preparar a partir del cloruro de la fórmula (D) por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquiltiol.

Esquema D



5 En el Esquema E, el sulfuro de la fórmula (A4), en donde R<sup>1</sup>, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 ó 6 miembros (m = 0, 1 ó 2) y n es 0, se puede preparar a partir de la correspondiente clorometilpiridina sustituida por tratamiento con tiourea, hidrólisis y posterior alquilación con el bromocloroalcano apropiado (m = 0, 1 ó 2) en condiciones básicas acuosas y ciclación en presencia de una base como butóxido de potasio en un disolvente aprótico polar tales como THF.

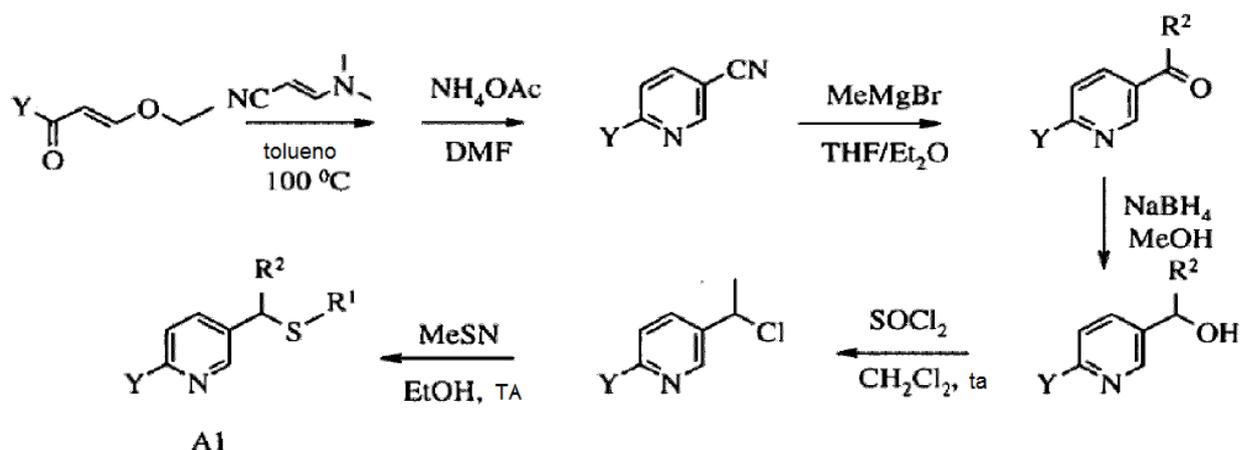
Esquema E



10 A4, donde m = 0, 1, 2.

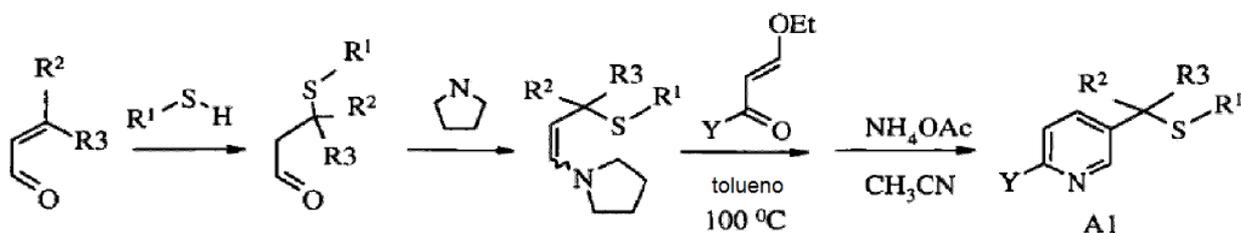
15 Los sulfuros de la fórmula (A<sub>1</sub>), en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Y como se definió previamente y R<sup>3</sup> = H, se pueden preparar alternativamente por medio de los métodos ilustrados en el Esquema F. Conforme a ello, la enona apropiada se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y se cicla con acetato de amonio en DMF para dar el correspondiente nicotinonitrilo 6-sustituido. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, reducción de borhidruro de sodio, cloración con cloruro de tionilo y sustitución nucleofílica con la sal sódica de un alquiltiol proporcionan los sulfuros deseados (A<sub>1</sub>).

Esquema F



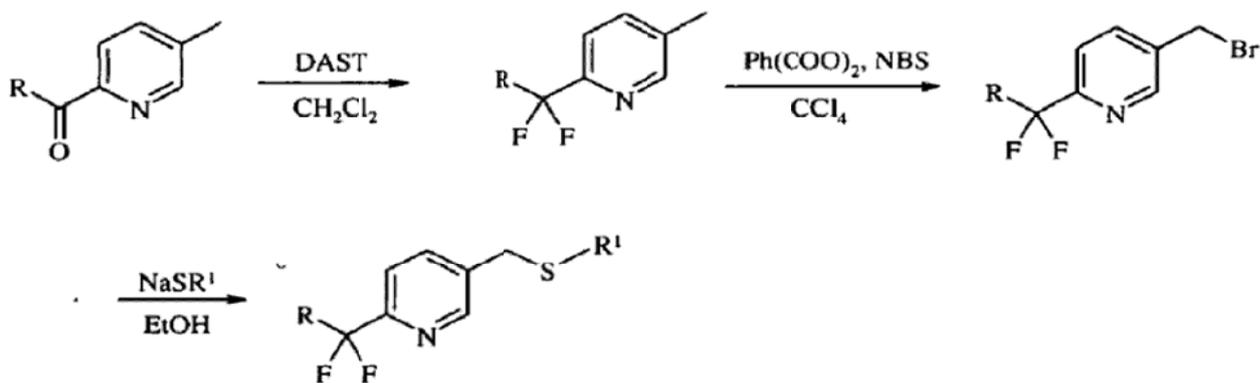
5 Los sulfuros de la fórmula (A<sub>1</sub>), en donde R<sup>1</sup> = metilo o etilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son distintos entre sí y representan, de modo independiente, hidrógeno, metilo o etilo e Y es como se definió previamente, se pueden preparar por medio de una variación del Esquema F, representado en el Esquema G, en donde las enaminas, formadas a partir de la adición de una amina, por ejemplo, pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos α,β-insaturados apropiadamente sustituidos, se acoplan con enonas sustituidas y se ciclan con acetato de amonio en acetonitrilo para dar los sulfuros deseados (A<sub>1</sub>).

Esquema G



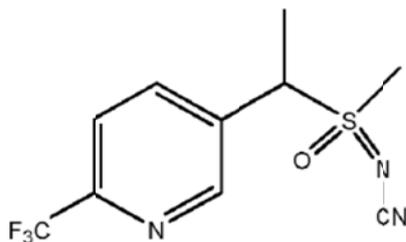
10 En el Esquema H, los sulfuros de la fórmula (A<sub>1</sub>), en donde Y es un grupo fluoroalquilo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron previamente y n = 1, se pueden preparar a partir de la 6-acilpiridina o la 6-formilpiridina por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La posterior halogenación del grupo 3-metilo con NBS seguido por sustitución nucleofílica con la sal sódica de un alquiltiol da como resultado el sulfuro deseado.

15 Esquema H

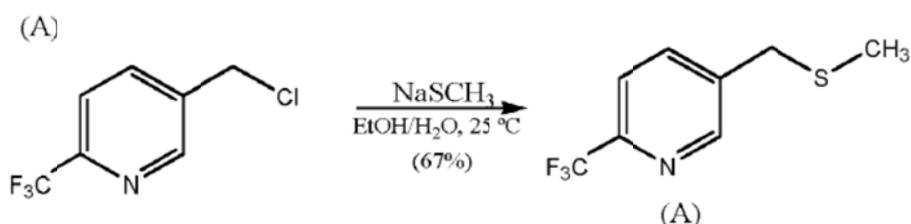


Los ejemplos de compuestos no limitativos de acuerdo con la fórmula (I):

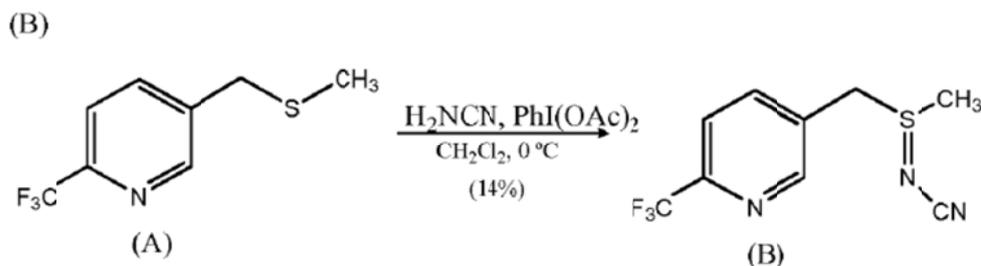
Ejemplo I. Preparación de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (2).



(2)

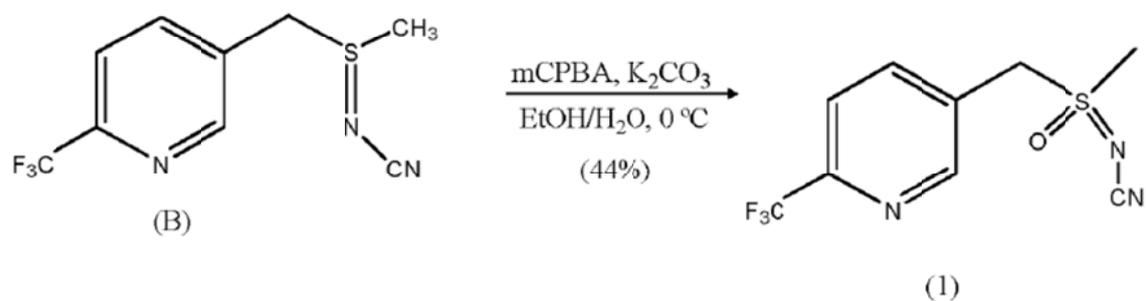


A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO; 20 mL) se añadió en una porción de tiometóxido de sodio (1,8 g, 26 mmol). Se observó una violenta reacción exotérmica que dio como resultado que la reacción se volviera oscura. La reacción se agitó durante 1 hr, luego tiometóxido de sodio adicional (0,91 g, 13,5 mmol) se añadió lentamente. La reacción se agitó durante la noche, tras lo cual se vertió en H<sub>2</sub>O y se añadieron varias gotas de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (Prep 500, 10% de acetona/hexanos) para obtener el sulfuro (A) en forma de un aceite amarillo pálido (3,6 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H); GC-MS: masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS [M]<sup>+</sup> 207. Experimental 207.



A una solución de sulfuro (A) (3,5 g, 17 mmol) y cianamida (1,4 mg, 34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) a 0 °C se añadió yodobencendiacetato (11,0 g, 34 mmol) de una vez. La reacción se agitó durante 30 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL) y las capas combinadas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y acetato de etilo se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se trituroó con hexanos y se purificó por cromatografía (chromatotron, 60% de acetona/hexanos) para obtener la sulfilimina (B) en forma de una goma amarilla (0,60 g, 14%). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 2,9 (s, 3H); LC-MS (ESI): masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 248,04. Experimental 248.

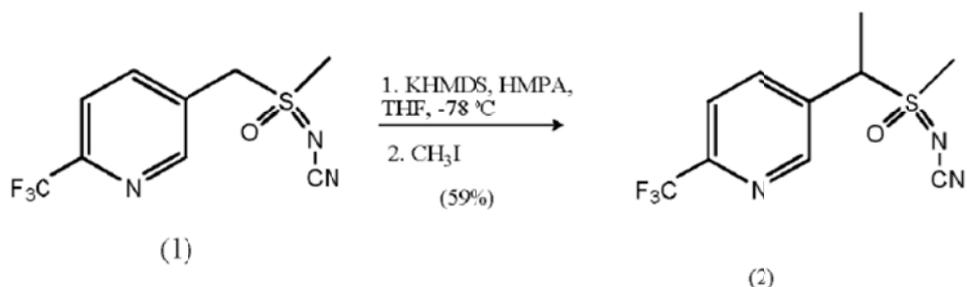
(C)



A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA; 80 %, 1,0 g, 4,9 mmol) en EtOH (10 mL) a 0 °C, se añadió una solución de  $K_2CO_3$  (1,4 g, 10 mmol) en  $H_2O$  (7 mL). La solución se agitó durante 20 min, luego se añadió una solución de sulfoximina (B) (0,60 g, 2,4 mmol) en EtOH (20 mL) de una vez. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el curso de 1 hr. La reacción luego se neutralizó con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentró para remover etanol. La mezcla resultante se extrajo con  $CH_2Cl_2$  y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 %de acetona/hexanos) para obtener la sulfoximina (1) en forma de un sólido blanquecino (0,28 g, 44 %).

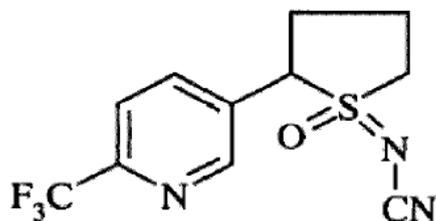
10 Pf = 135-137 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $C_9H_9F_3N_3OS$   $[M+H]^+$  264,04. Experimental 263,92.

(D)



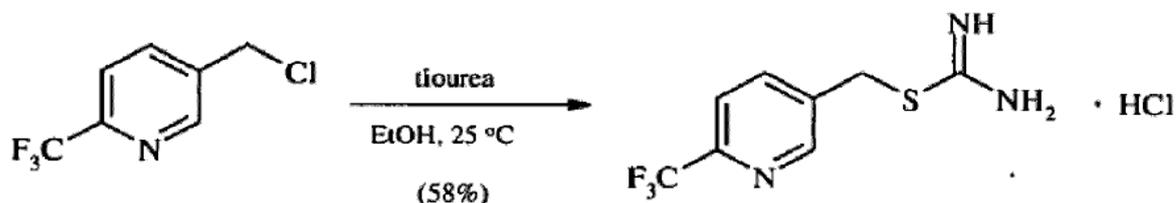
A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0,19 mmol) y hexametildifosforamida (HMPA; 17  $\mu$ L, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 2 mL) a -78 °C se añadió hexametildisilazano de potasio (KHMDS; 0,5 M en tolueno, 420  $\mu$ L, 0,21 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 20 min más, tras lo cual se añadió yodometano (13  $\mu$ L, 0,21 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el curso de 1 hr, tras lo cual se neutralizó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 70 % de acetona/ $CH_2Cl_2$ ) para obtener la sulfoximina (2) en forma de una mezcla de diastereómeros 2:1 (aceite incoloro; 31 mg, 59 %). La sulfoximina (2) se conoce comúnmente como sulfoxaflor, más detalles del cual se hallan disponibles en [http://www.alanwood.net/pesticides/index\\_new\\_frame.html](http://www.alanwood.net/pesticides/index_new_frame.html).  $^1H$  RMN (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (diastereómero mayor) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); (diastereómero menor) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $C_{10}H_{10}F_3N_3OS$   $[M+H]^+$  278,06. Experimental 278,05.

Ejemplo II (no de la invención). Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-oxido-tetrahydro-1H-1λ<sup>4</sup>-tien-1-ilidencianamida (3)



(3)

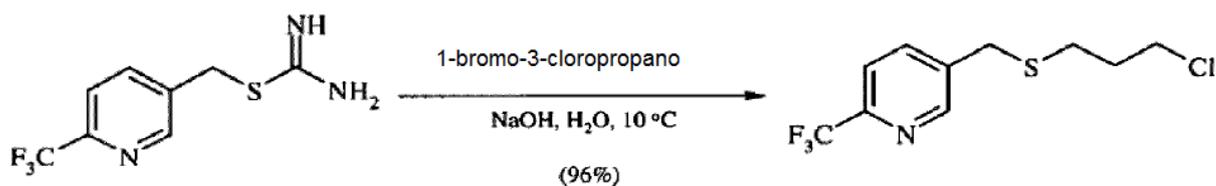
(A)



(A)

5 A una suspensión de tiourea (1,2 g, 16 mmol) en EtOH (25 mL) se añadió una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante lo cual se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para dar el clorhidrato de amidina deseado en forma de un sólido blanco (2,4 g, 58 %). Pf = 186-188 °C. No se realizó otro intento para purificar el producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,9 (bs, 4H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,2 (s, 2H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 236,05. Experimental 236,01.

(B)



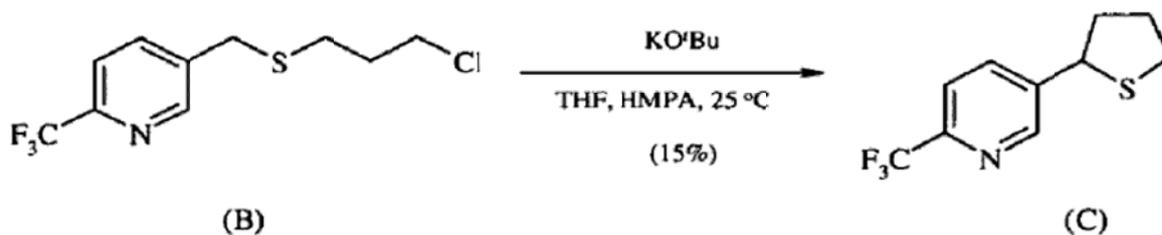
(A)

(B)

10 A una solución de clorhidrato de amidina (A) (1,8 g, 6,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (12 mL) a 10 °C se añadió NaOH 10 N (0,68 mL, 6,8 mmol), que dio como resultado la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a 100 °C durante 30 min, luego se volvió a enfriar hasta 10 °C. Se añadió luego más NaOH 10 N (0,68 mL, 6,8 mmol), seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,67 mL, 6,8 mmol) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el sulfuro (B) en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 96 %). No se realizó otro intento para purificar el producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

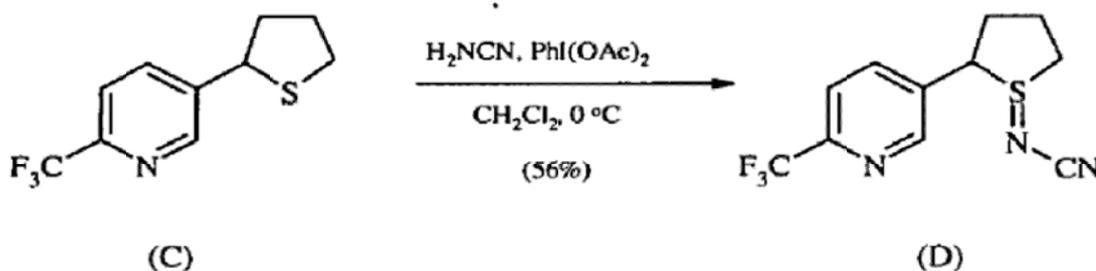
15

(C)



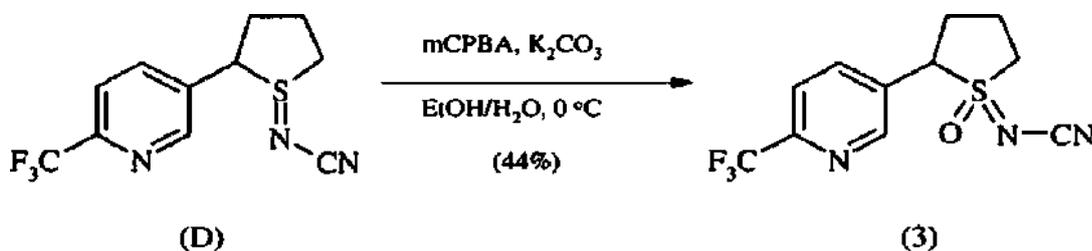
5 A una suspensión de ter-butóxido de potasio (1,5 g, 13 mmol) en THF (12 mL) se añadió HMPA (1,7 mL, 10 mmol) seguido por una solución de sulfuro (B) (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (3 mL) gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche, seguido por concentración y purificación por cromatografía (Biotage, 40 % de EtOAc/hexanos) para obtener producto ciclado (C) en forma de un aceite anaranjado (230 mg, 15 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)



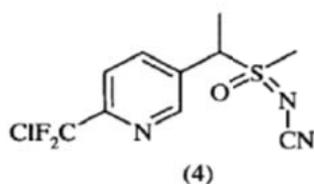
10 A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0,99 mmol) y cianamida (83 mg, 2,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a 0 °C, se añadió yodobencendiacetato (350 mg, 1,1 mmol) de una vez. La reacción se agitó durante 3 hr, luego se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 % de acetona/hexanos) para obtener la sulfilimina (D) en forma de un aceite anaranjado (150 mg, mezcla de diastereómeros, 56 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

15 (E)

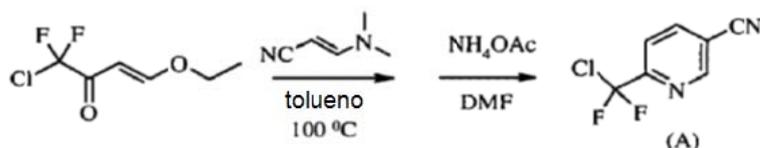


20 A una solución de mCPBA (80 %, 180 mg, 0,82 mmol) en EtOH (3 mL) a 0 °C se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230 mg, 1,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (1,5 mL). La solución se agitó durante 20 min, luego se añadió una solución de sulfilimina (D) (150 mg, 0,55 mmol) en EtOH (2 mL) de una vez. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min, tras lo cual el disolvente se decantó en un recipiente separado y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en CHCl<sub>3</sub>, se filtró y se concentró para obtener sulfoximina pura (3) en forma de un aceite incoloro (72 mg, 44 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mezcla de diastereómeros 1,5:1) 8,8 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,7 (q, 1H), 4,6 (q, 1H), 4,0-3,4 (m, s, 4H), 3,0-2,4 (m, 8H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 290,06. Experimental 289,99.

Ejemplo III (no de la invención). Preparación de  
 (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (4).



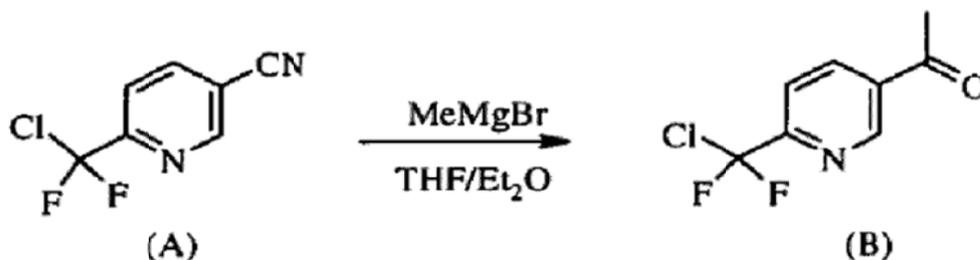
(A)



5 (3E)-1-Cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmol) se disolvió en tolueno seco (40 mL) y se trató con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4,61 g, 48 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100 °C durante 3,5 hr. El disolvente luego se removió a presión reducida y la mezcla restante se redisolvió en DMF (20 mL), se trató con acetato de amonio (4,62 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (1 : 2, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice para dar 3,1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) en forma de un aceite coloreado claro con un rendimiento del 41 %. GC-MS: masa calculada para C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 188. Experimental 188.

10

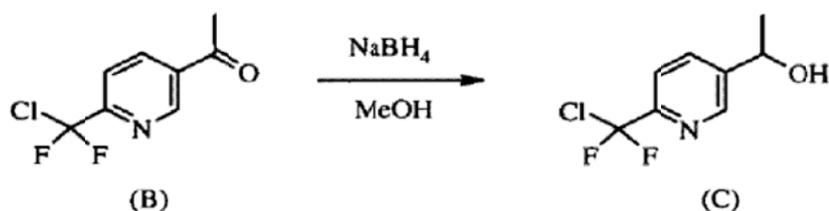
(B)



15 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g 15,8 mmol) se disolvió en éter anhidro (25 mL) y se enfrió en un baño de agua helada. Una solución de 3 M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6,4 mL, 19 mmol) se añadió a través de una jeringa. Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 hr y luego a temperatura ambiente durante 10 hr. La reacción se neutralizó lentamente con solución 1 N acuosa de ácido cítrico a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. El pH se volvió a ajustar a pH 7 con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla restante se purificó en gel de sílice eluido con 15 % de acetona en hexano para dar 0,88 g del producto deseado

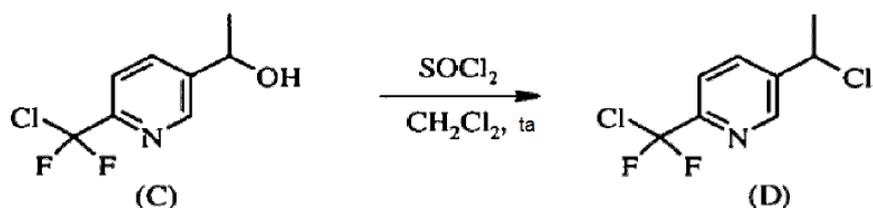
20 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}-etanona (B) en forma de aceite amarillado con un rendimiento del 30 %. GC-MS: masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>2</sub>NO [M]<sup>+</sup> 205. Experimental 205.

(C)



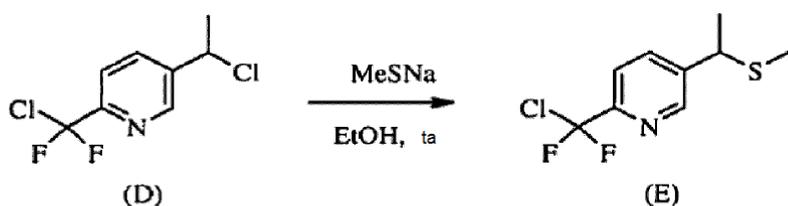
5 A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,16 g, 4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió solución acuosa 2 M de HCl hasta alcanzar pH 7. El disolvente se removió a presión reducida y la mezcla restante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y se secó al vacío para dar 0,798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanol analíticamente puro (C) en GC-MS en forma de un aceite amarillo claro con un rendimiento del 93 %. GC-MS: masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>2</sub>NO [M]<sup>+</sup> 207. Experimental 207.

(D)



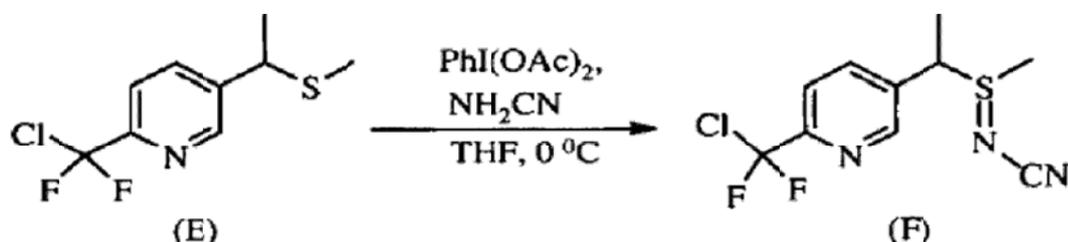
10 A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanol (0,78 g, 3,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,54 mL, 7,54 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 1 hr, la reacción se neutralizó lentamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se secó al vacío para dar 0,83 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina cruda (D) en forma de aceite marrón con un rendimiento del 98 %, que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción. GC-MS: masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N [M]<sup>+</sup> 225. Experimental 225.

(E)



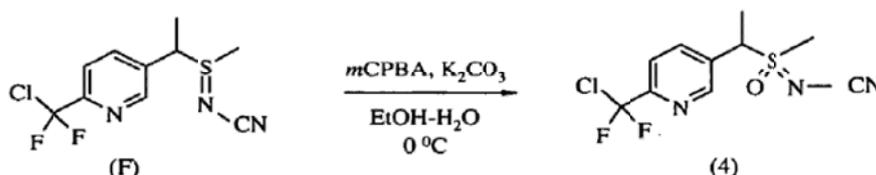
15  
20 A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmol) en etanol (10 mL) se añadió tiometóxido de sodio (0,52 g, 7,4 mmol) bajo agitación en una porción a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente etanol se removió luego a presión reducida y el residuo se reextrajo en éter/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una vez más. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró, se purificó en gel de sílice usando 5 % de acetato de etilo en hexano para dar 0,348 g de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) con un rendimiento del 40 %. GC-MS: masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>NS [M]<sup>+</sup> 237. Experimental 237.

(F)



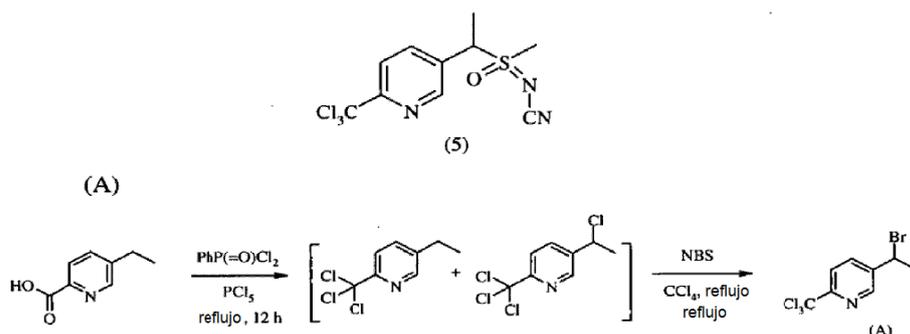
A una solución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metil)-etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) y cianamida (0,058 g, 1,35 mmol) en THF (7 mL) se añadió diacetato de yodobenceno (0,44 g, 1,35 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente luego se removió a presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera semisaturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice usando 50 % de acetona en hexano para dar 0,175 g de (1-{6-[cloro-(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (F) en forma de un aceite amarillo claro con un rendimiento del 48 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,7 1 (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 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); FC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S [M+]<sup>+</sup> 278. Experimental 278.

(G)



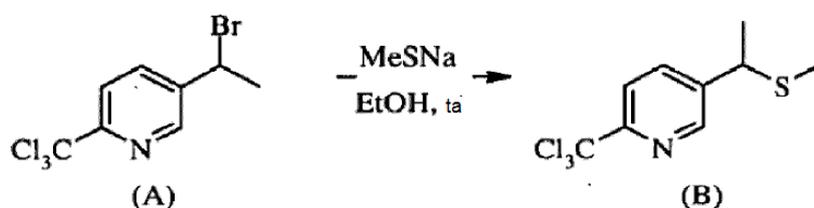
A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (F) (0,16 g, 0,6 mmol) en etanol (10 mL) se añadió solución acuosa al 20 % de carbonato de potasio (1,24 g, 1,8 mmol) a 0 °C bajo agitación. Después de 10 min de agitación, se añadió 80 % de mCPBA (0,19 g, aproximadamente 0,9 mmol) a la mezcla, que se agitó a 0 °C durante 2 hr, tras lo cual la reacción se neutralizó con una espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente etanol se removió a presión reducida y una solución acuosa saturada de NaHCCF-salmuera (1:1, v/v) se añadió y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 35-50 % de acetona en hexano como eluyente para dar 0,092 g del producto (1-{6-[cloro(difluoro)-metil]piridin-3-il}etil)(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (4) en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 57 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,73 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,16 y 3,11 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos diastereoméricos α-CH<sub>3</sub> entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS [M-]<sup>+</sup> 292. Experimental 292.

Ejemplo IV (no de la invención). Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (5).



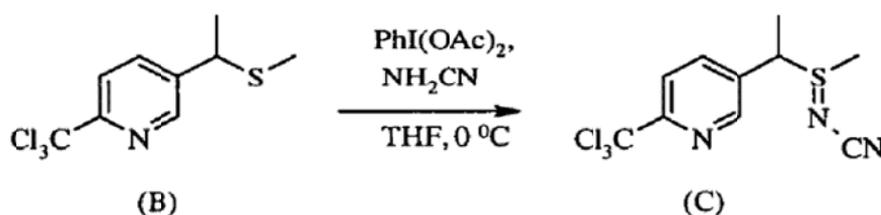
- Una mezcla de ácido 5-etilpiridin-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmol), dicloruro de fenil-fosfónico (2,8 g, 14,3 mmol), pentacloruro de fósforo (7,7 g, 32 mmol) se agitó y lentamente se calentó. Una vez formado un líquido amarillo claro, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, las sustancias volátiles se removieron a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en solución acuosa saturada de carbonato de sodio enfriada en un baño de agua helada. La fase acuosa se extrajo luego con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró y parcialmente se purificó en gel de sílice eluida con 10 % de EtOAc en hexano para dar 2,7 g de producto crudo que contenía tanto 5-etil-2-(triclorometil)piridina como 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada de 3:1 (datos de GC, masas calculadas 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. Experimental 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 % de N-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmol) y peróxido de benzoilo (0,66 g, 0,275 mmol) y luego se calentó a reflujo durante la noche. El sólido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó en gel de sílice usando 4 % de EtOAc en hexano para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) en forma de un sólido amarillo. El rendimiento combinado para las dos etapas era del 25 %. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}$   $[\text{M}-\text{I}-\text{Cl}]^+$  266. Experimental 266.

(B)



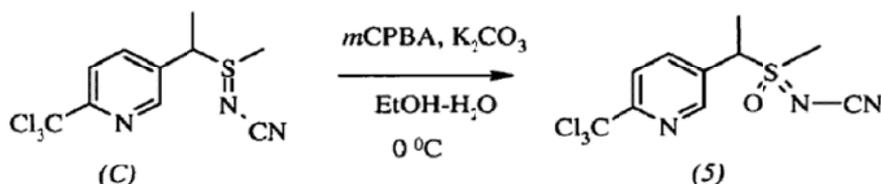
- A solución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmol) en etanol (15 mL) se trató con tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,29 mmol) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente etanol luego se removió a presión reducida y el residuo se reextrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 5 % de EtOAc en hexano para dar 0,57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina parcialmente pura (B) con un rendimiento bruto del 67 %. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NS}$   $[\text{M}]^+$  269. Experimental 269.

(C)



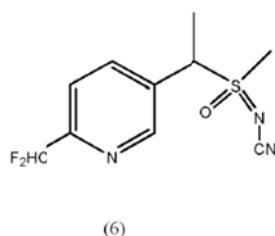
- A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)-piridina (B) (0,55 g 2,3 mmol) y cianamida (0,097 g, 2,3 mmol) en THF (7 mL) enfriado hasta  $0^\circ\text{C}$  se añadió diacetato de yodobenceno (0,75 g, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se removió al vacío y la mezcla resultante se purificó en gel de sílice usando 50 % de acetona en hexano para dar 0,254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (C) en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 40 %.  $^1\text{H}$  RMN para la mezcla diastereomérica (300 MHz,  $d_6$ -acetona)  $\delta$  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)

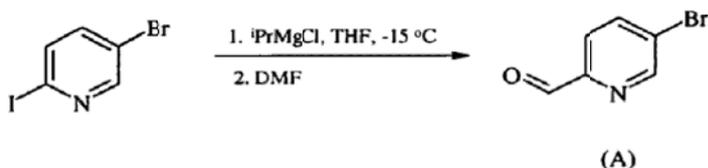


5 A una solución agitada de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-7,4-sulfanilidencianamida (C) (0,20 g, 0,65 mmol) en etanol (15 mL) se añadió solución acuosa al 20 % de carbonato de potasio (1,3 mL) a 0 °C, seguido por la adición del 80 % de mCPBA. La mezcla resultante se agitó durante 2 hr a 0 °C y luego se neutralizó con tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se añadió NaHCO<sub>3</sub>-salmuera saturado acuoso 1:1 (v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 40 % de acetona en hexano para dar 0,10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfaniliden-cianamida (5) en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 50 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,37 y 3,28 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos diastereoméricos α-CH<sub>3</sub> entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2,03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+]<sup>+</sup> 328. Experimental 328.

Ejemplo V (no de la invención). Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (6).

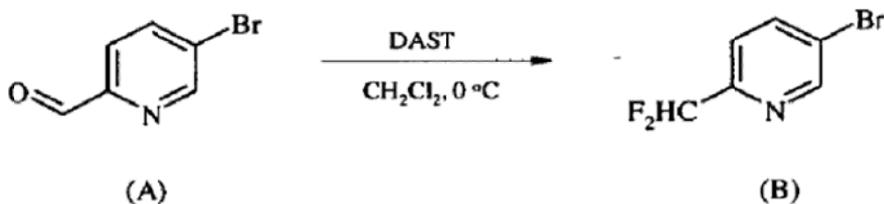


(A)



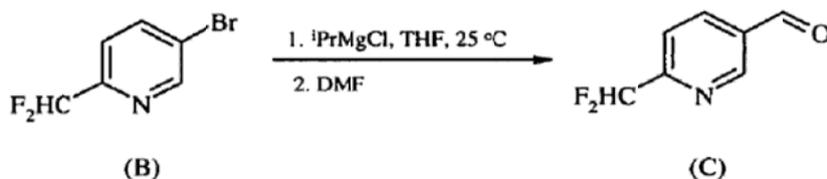
15 A una solución de 2-yodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmol) en THF (100 mL) a -15 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 35 mL, 70 mmol) gota a gota a una tasa tal que la temperatura de la reacción no excediera 0 °C. La reacción se agitó a -15 °C durante 1 h, luego se añadió DMF (7,5 mL, 97 mmol) gota a gota a una tasa tal que la temperatura de la reacción no excediera 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h más. La reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C y se añadió HCl 2 N (80 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura a menos de 20 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió NaOH 2 N hasta alcanzar pH 7. La capa orgánica luego se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexanos) para obtener 5-bromopiridin-2-carbaldehído (A) en forma de un sólido blanco (7,3 g, 60 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

(B)



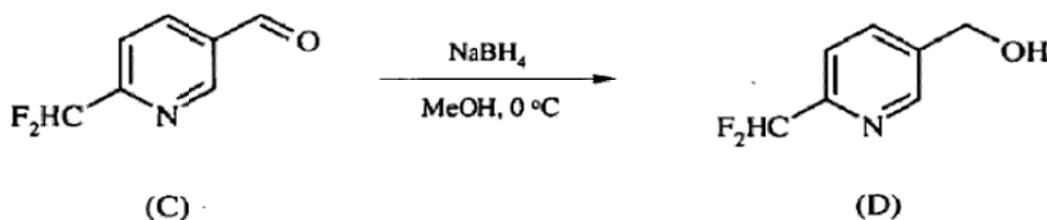
5 A una solución enfriada de 5-bromopiridin-2-carbaldehído (A) (7,0 g, 38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 10,8 mL, 83 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en el curso de 6 h, luego se neutralizó lentamente con  $\text{H}_2\text{O}$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La concentración y la purificación por tapón de gel de sílice (eluyente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) en forma de cristales marrones (5,3 g, 67 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

(C)



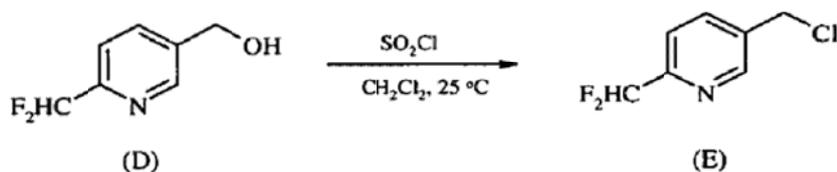
10 A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmol) en THF (40 mL) a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 8,6 mL, 17 mmol) gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 2 h, luego se añadió DMF (660  $\mu\text{L}$ , 8,6 mmol) y la reacción se agitó durante 22 h más. La reacción se neutralizó con HCl 2 M y se alcalinizó con NaOH 1 M hasta alcanzar pH 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (10 % de EtOAc/hexanos) para obtener 6-difluorometilpiridin-3-carbaldehído (C) en forma de un aceite anaranjado (320 mg, 24 %).

(D)



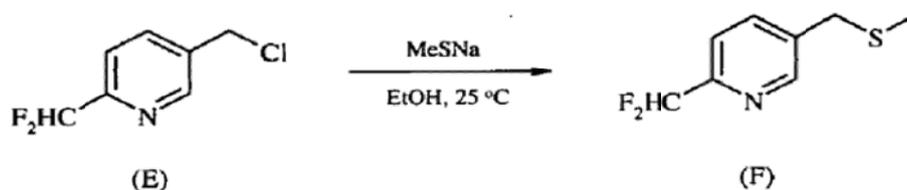
20 A una solución de 6-difluorometilpiridin-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3,2 mmol) en MeOH (10 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{NaBH}_4$  (60 mg, 1,6 mmol). La reacción se dejó bajo agitación durante 30 min, luego se añadió HCl 2 M hasta alcanzar pH 2. La solución resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) en forma de un aceite anaranjado (420 mg, 82 %) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

(E)



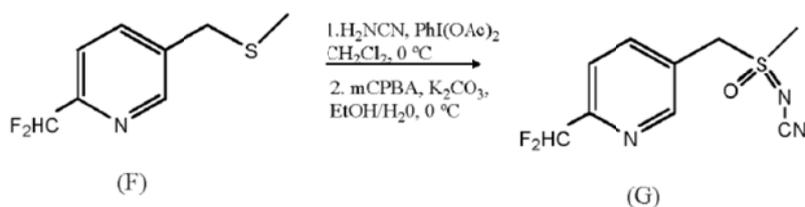
A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a temperatura ambiente se añadió  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (230  $\mu\text{L}$ , 3,1 mmol). La reacción se dejó bajo agitación durante 1 h, luego la reacción se neutralizó lentamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. La solución resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para obtener 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) en forma de un aceite marrón rojizo (490 mg, 98%) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

(F)



A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3,3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmol) en EtOH (3 mL). La reacción se dejó bajo agitación durante 9 h, luego la reacción se concentró, se extrajo en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en forma de un aceite anaranjado (422 mg, 81%) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H).

(G)



Se sintetizó [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (G) a partir de 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en dos etapas como se describió en los Ejemplos I-B y I-C. Se aisló como un sólido blanco (rendimiento del 51%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,7 (dd, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 246. Experimental 246.

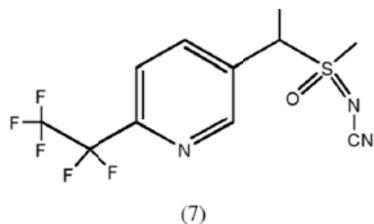
(H)



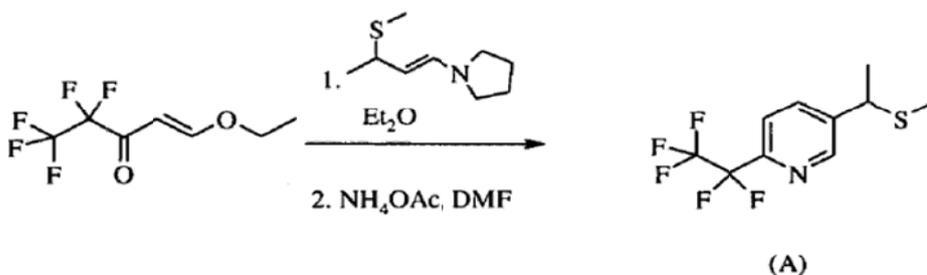
Se sintetizó [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (6) a partir de

[(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (G) en una etapa como se describió en el Ejemplo I. Se aisló en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 74 %) y una mezcla de diastereómeros 1:1.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de dos diastereómeros) 8,7 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (t, 2H), 4,6 (q, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 6H), FC-MS (EFSD): masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 260. Experimental 260.

- 5 Ejemplo VI (no de la invención). Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil]tmetil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (7)

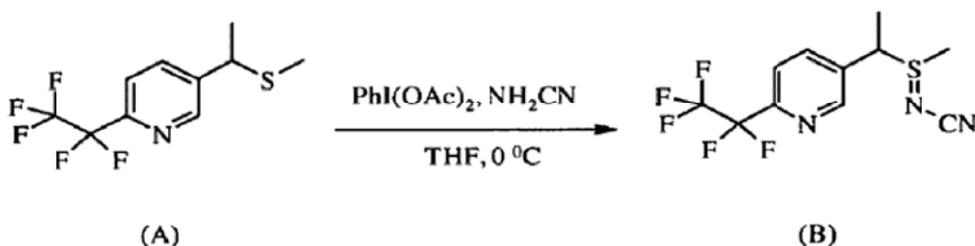


(A)



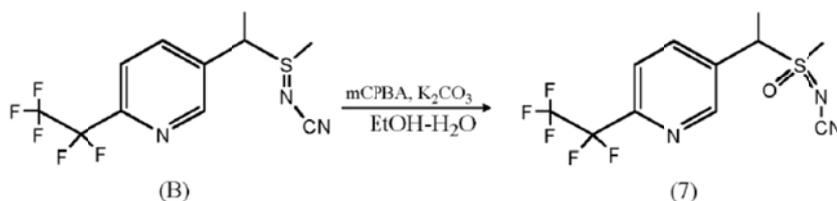
- 10 (E)-1-Etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (E09 g, 5 mmol) en éter etílico anhidro (5 mL) se trató con 1-((E)-3-metilbut-1-enil)pirrolidina (0,85 g, 5 mmol) en 2 mL de éter seco a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  durante un período de 5 min y la reacción se continuó durante 5 min. Luego la temperatura se dejó llegar a temperatura ambiente y la reacción se continuó durante 3 h. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se redisolvió en DMF anhidra (5 mL). El acetato de amonio (0,58 g, 7,5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana.
- 15 Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice eluido con 8% de EtOAc en hexano (v/v) para dar 0,16 g de la 5-(1-metiltoetil)-2-pentafluoroetilpiridina deseada (A) en forma de un aceite de color amarronado con un rendimiento del 12 %. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$  271. Experimental 271.

(B)



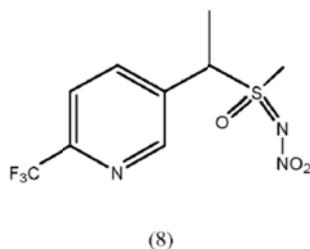
- 20 A una solución agitada de 5-(1-metiltoetil)-2-pentafluoro-etilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmol) y cianamida (0,025 g, 0,6 mmol) en THF (3 mL) enfriado hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió diacetato de yodobenceno (0,19 g, 0,6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se removió al vacío y la mezcla resultante se suspendió en salmuera- $\text{NaHCO}_3$  saturado (9:1), que luego se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró y se secó para dar 0,16 g de (1-(6-[pentafluoroetil]piridin-3-il)etil)(metil)- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (B) en forma de un aceite amarronado con un rendimiento del 85 %. LC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$  311,28. Experimental  $[\text{M}-\text{I}]^+$  309,84.
- 25

(C)

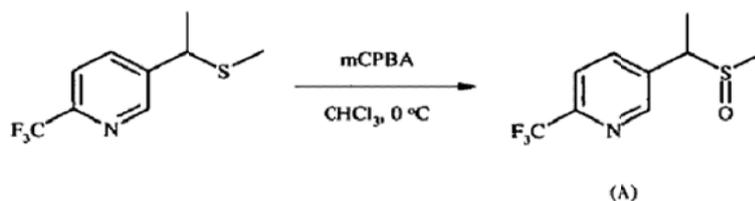


A una solución agitada de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 80 % (0,17 g, aproximadamente 0,8 mmol) en etanol (3 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió carbonato de potasio acuoso al 20 % (1,0 mL, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego se añadió (1-{6-[pentafluoro-etil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (B) de una vez y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se neutralizó con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y solución de salmuera se añadió y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice usando 10% de acetona en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (v/v) para dar 0,089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (7) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54%. FC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>OS [M]<sup>+</sup> 327,28. Experimental [M-I]<sup>+</sup> 325,83.

Ejemplo VII (no de la invención). Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)[oxido(oxo)hidrazono]-λ<sup>4</sup>-sulfanil}etil)piridina (8).

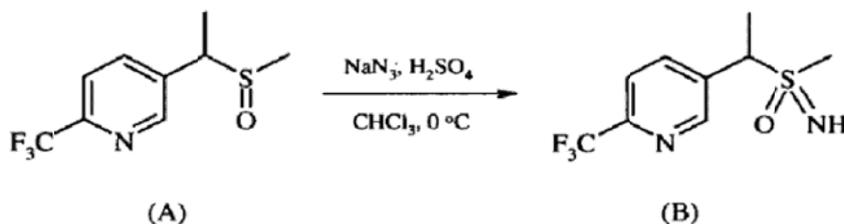


(A)



A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2,0 g, 9 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (20 mL) a 0 °C se añadió solución de mCPBA (2,1 g, 10 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (25 mL) en el curso de 1,5 h. La solución se agitó durante 2 h más, luego se concentró y se purificó por cromatografía flash (10 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) en forma de un aceite amarillo (710 mg, 33 %) y una mezcla de diastereómeros ~2:1. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (diastereómero mayor) 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,75 (d, 3H); (diastereómero menor) 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,8 (q, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>, 238. Experimental 238.

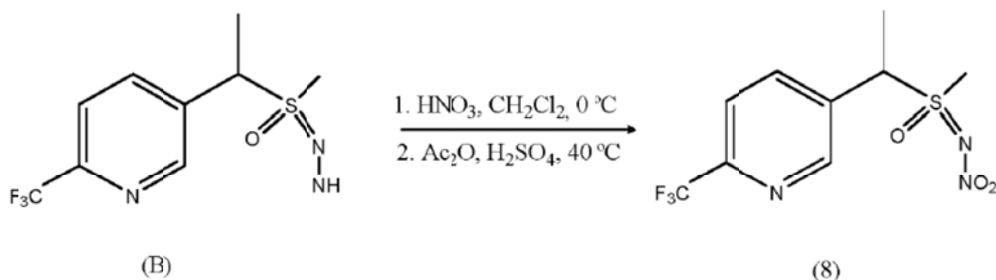
(B)



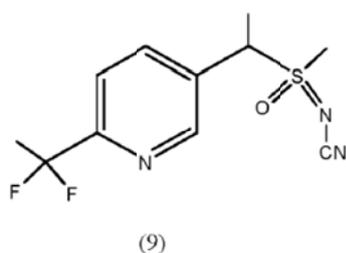
A una solución de 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2,5 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 mL) a 0 °C se añadió

- 5 azida sódica (260 mg, 4,0 mmol) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL). La reacción se calentó hasta  $55\text{ }^\circ\text{C}$  hasta observar evolución de gas, luego se enfrió otra vez hasta temperatura ambiente durante la noche. El líquido se decantó en un recipiente separado y el jarabe residual se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ , se alcalinizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para obtener 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) en forma de un aceite amarillo (130 mg, 20 %) y una mezcla de diastereómeros ~1:1.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de diastereómero) 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); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}]^+$ , 252. Experimental 252.

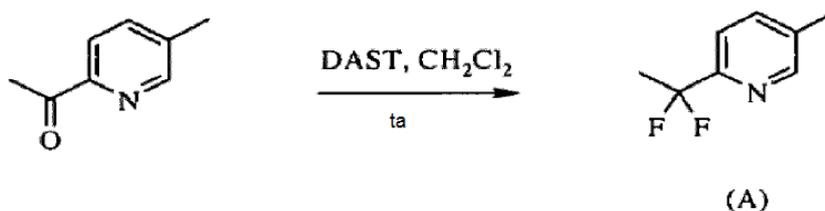
(C)



- 10 A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió  $\text{HNO}_3$  (16  $\mu\text{L}$ , 0,4 mmol) gota a gota. A la suspensión resultante se añadió anhídrido acético (750  $\mu\text{L}$ ) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (5  $\mu\text{L}$ ) y la mezcla se calentó hasta  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . La suspensión lentamente se volvió homogénea en el curso de 15 min. El disolvente luego se removió y el residuo crudo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido hasta alcanzar pH 8 y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para obtener
- 15 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)-[oxido(oxo)hidrazono]- $\lambda^4$ -sulfanil}etil)piridina (8) en forma de un aceite amarillo (22 mg, 19 %) y una mezcla de diastereómeros 1:1.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,0 (q, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 298. Experimental 298.
- 20 Ejemplo VIII (no de la invención). Preparación de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (9).



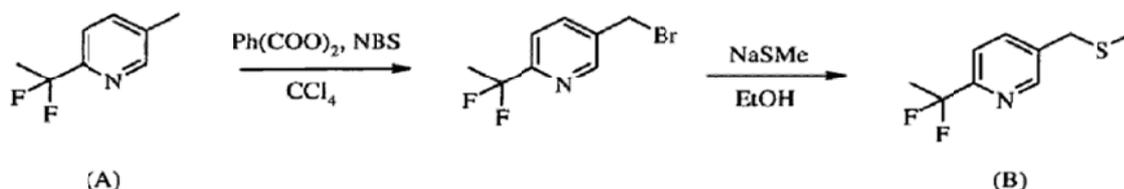
(A)



- 25 A una solución 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco con tamices moleculares (150 mL) se añadió dietilaminosulfoniltrifluoruro (DAST) (25,8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Más DAST (12 g, 74 mmol) se añadió y la reacción se continuó durante dos días más, tras lo cual se añadió más DAST (3,8 g, 23 mmol) y la reacción se continuó durante otros 3 días. Después de neutralizar la

reacción lentamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluido con 8% de EtOAc en hexano para dar 3,91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) en forma de un aceite amarillado claro con un rendimiento del 34 %. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$   $[\text{M}]^+$  157. Experimental 157.

(B)

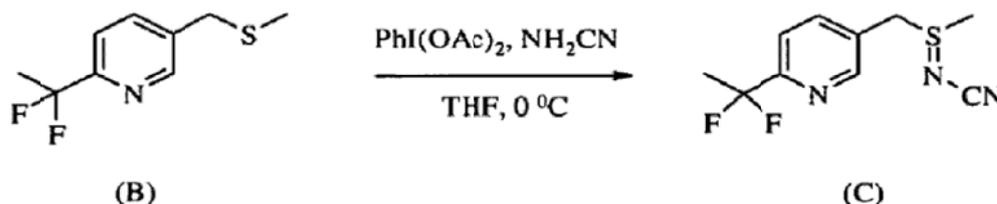


5

Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmol), N-bromosuccinimida (2,2 g, 12,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,15 g, 0,63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de remover 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 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se removió a presión reducida y la mezcla restante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Después de separar, la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometil-piridina (B) era 94 % puro en GC/MS, que se usó directamente para la siguiente reacción sin ulterior purificación. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$   $[\text{M}]^+$  203. Experimental 203.

10

(C)

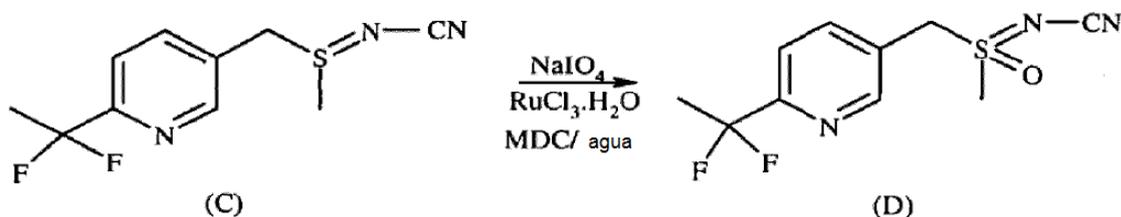


A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g, 6,0 mmol) y cianamida (0,25 g, 6,0 mmol) en THF (7 mL) enfriado hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió diacetato de yodobenceno (1,93 g, 6,0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se removió al vacío y la mezcla resultante se purificó en gel de sílice usando 60 % de acetona en hexano (v/v) para dar 1,22 g de [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil]methyl- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (C) (rendimiento del 84 %) en forma de aceite amarillado que se volvió en un sólido amarillado después de reposar en el refrigerador durante la noche. LC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$  243,28. Experimental  $[\text{M}+1]^+$  244,11.

15

20

(D)



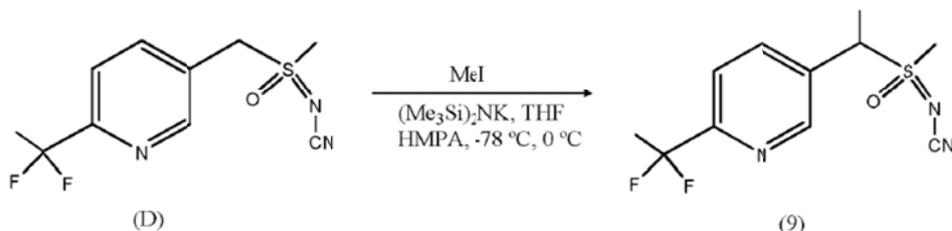
A un recipiente de base redonda de 100 ml equipado con agitador magnético, embudo de adición y termómetro se cargó el peryodato de sodio (0,95 g, 4,44 mmol) y agua (12 mL). Después de disolver el sólido, se añadieron 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seguido por tricloruro de rutenio hidratado (0,033 g, 0,15 mmol). [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil]methyl- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (C) (0,72 g, 2,96 mmol) disuelto en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió gota a gota durante un período de 30 min. La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se filtró a través de un papel filtrante para remover algunas sustancias insolubles. La mezcla luego se separó en un embudo de separación después de añadir acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seco, se filtraron, se concentraron y brevemente se purificaron en gel de sílice con 70 % de acetona en hexano para dar 0,652 g del producto deseado

25

30

[(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)etil)(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (D) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 87 %. LC-MS: masa calculada para  $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$   $[M]^+$  259,28. Experimental  $[M+I]^+$  260,02.

(E)



5 A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)etil)(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (D) (0,55 g, 2,0 mmol) y HMPA (0,09 mL, 0,55 mmol) en 20 mL de THF anhidro se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (4,4 mL, 2,2 mmol) a -78 °C gota a gota. Después de 45 min, se añadió yodometano (0,14 mL, 2,2 mmol) en una porción a través de una jeringa. Diez minutos más tarde, se dejó subir la temperatura hasta 0 °C y la mezcla se continuó agitando durante 1,5 h. La reacción se neutralizó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado, se diluyó con salmuera, se extrajo una vez con EtOAc y  $CH_2Cl_2$ . La capa orgánica combinada se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por  
10 HPLC preparativa para dar 0,15 g de la [6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida deseada (9) con un rendimiento del 26 %. LC-MS: masa calculada para  $C_{11}H_{13}F_2N_3OS$   $[M]^+$  273,31. Experimental  $[M+I]^+$  274,21.

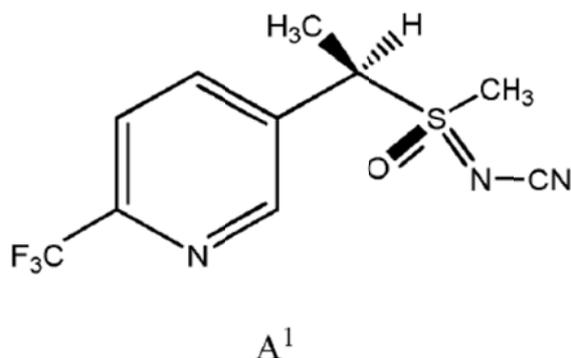
Se proporcionan mayores detalles respecto de los Ejemplos I-VIII y otros compuestos relacionados en la publicación de solicitud de patente U. S. 2007/0203191 A1.

15 Se ha de apreciar que las composiciones de esta invención pueden incluir compuestos que pueden existir como uno o varios estereoisómeros. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones incluyen una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

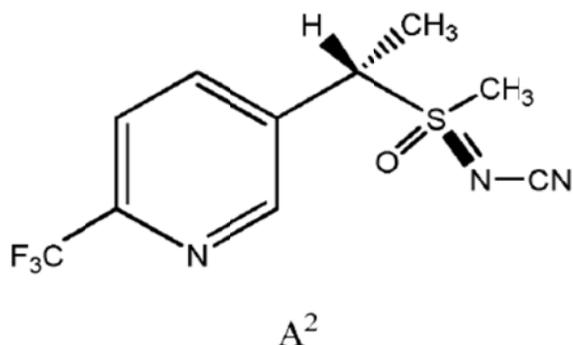
Los diversos estereoisómeros pueden incluir isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. De esta manera, las composiciones de la presente invención pueden incluir compuestos de mezclas racémicas, estereoisómeros individual y mezclas ópticamente activas. Se apreciará por los expertos en el arte que un estereoisómero pueda ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas se pueden obtener por  
20 medio de procedimientos sintéticos selectivos, por medio de procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

Como un ejemplo más particular respecto de los estereoisómeros, el compuesto de  
25 [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida descrito en el Ejemplo I incluye cuatro estereoisómeros separados. Estos cuatro estereoisómeros definen dos pares de diastereómeros, que, a los fines de este documento, se rotulan como grupos diastereoméricos (A) y (B). El grupo diastereomérico (A) se define por [(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (A<sup>1</sup>) y [(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(S)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (A<sup>2</sup>) como se representa más abajo.

30 Grupo diastereomérico A



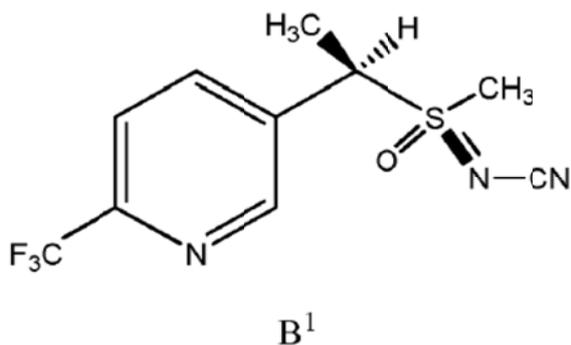
[(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (A<sup>1</sup>)



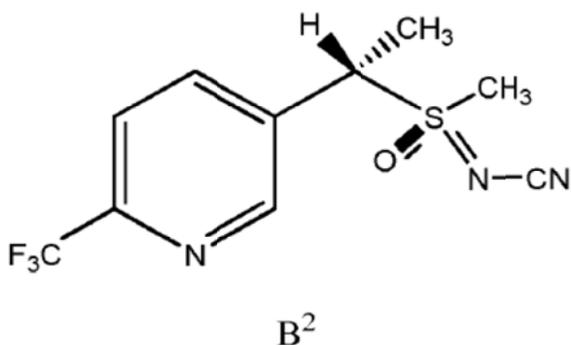
[(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(S)-(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (A<sup>2</sup>)

El grupo diastereomérico (B) se define por  
 5 [(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(A)-(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (B1) y  
 [(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (B2) como se representa más abajo.

Grupo diastereomérico B



[(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(S)-(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (B1)



10 [(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (B2)

Para composiciones que incluyen una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), se contempla la conversión entre los estereoisómeros en el tiempo, dando como resultado así relaciones entre los estereoisómeros que son distintas de una relación inicial de los estereoisómeros después de la síntesis del compuesto. Como un ejemplo más particular, después de la síntesis inicial del compuesto de  
 15 [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida, los grupos diastereoméricos (A) y (B) están presentes en una mezcla aproximada de 1:2. Sin embargo, se observó que la conversión entre grupos diastereoméricos (A) y (B) es posible en el tiempo, presentando así varias cuestiones de estabilidad química y física con respecto a una composición que contiene el compuesto de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida.

20 Ahora se han descubierto sorprendentemente métodos para controlar selectivamente la conversión entre los

estereoisómeros de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una composición que incluye una mezcla estereoisomérica del compuesto. Por ejemplo, en una forma, una conversión entre estereoisómeros presentes en una composición en una primera relación se acelera al calentar la composición de una manera efectiva para dar una segunda relación entre los estereoisómeros que es distinta de la primera relación. El calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 50 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro ejemplo, el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 60 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro ejemplo, el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 70 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro ejemplo más, el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 80 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro ejemplo más, el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 90 °C durante al menos aproximadamente 4 horas. En otro ejemplo, el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de aproximadamente 100 °C durante al menos aproximadamente 4 horas.

Además, se contemplan otras variaciones en la temperatura y el tiempo en el que se lleva a cabo el calentamiento. Por ejemplo, en una o varias formas, se contempla que el calentamiento se puede llevar a cabo a una de las temperaturas especificadas con anterioridad, pero durante un período de tiempo alternativo, como de aproximadamente 4 a aproximadamente 72 horas. En otra variante, se contempla que el calentamiento se pueda llevar a cabo a una temperatura de hasta un punto justo por debajo del punto de degradación o de fusión del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la composición, evitando así la degradación del compuesto durante el calentamiento. Como un ejemplo no limitativo, cuando la composición incluye el compuesto de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida, el calentamiento se debería realizar a una temperatura inferior a aproximadamente 128 °C, que es el menor de los dos puntos de fusión para los grupos diastereoméricos A y B.

En otro ejemplo más, el calentamiento se lleva a cabo a aproximadamente 54 °C durante un período de 24-72 horas. En otro ejemplo más, el calentamiento se lleva a cabo a aproximadamente 70 °C durante un período de 4-72 horas. En otra variante de este ejemplo, el período se selecciona de una de 4, 8, 24 y 72 horas. Además, se contemplan otras variaciones en la temperatura y el tiempo en los que se lleva a cabo el calentamiento. Por ejemplo, se contempla que como el valor para uno de temperatura y período de tiempo a los que se lleva a cabo el calentamiento cambia, el valor para el otro de temperatura y período de tiempo a los que se lleva a cabo el calentamiento también puede cambiar.

En una o varias formas, se contempla que el calentamiento se pueda llevar a cabo antes de que la formulación de la composición esté completa. Por ejemplo, en una realización, una composición que incluye una mezcla estereoisomérica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y que está sustancialmente libre de otros materiales se calienta para obtener la conversión deseada entre los estereoisómeros. Uno o varios materiales adicionales se pueden añadir luego a la composición, tales como un portador fitológicamente aceptable, agente humectante, espesante, insecticida o anticongelante, sólo por mencionar algunas pocas posibilidades. En una realización alternativa, una composición que incluye una mezcla estereoisomérica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos otro insecticida y que está sustancialmente libre de otros materiales, se calienta para obtener la conversión deseada entre los estereoisómeros. Uno o varios materiales adicionales se pueden añadir luego a la composición, tales como un portador fitológicamente aceptable, agente humectante, espesante o anticongelante, sólo por mencionar algunos ejemplos. Sin embargo, se contemplan otras variaciones en el orden en el que se pueden preparar las composiciones descritas en la presente. Por ejemplo, en una o varias formas, la formulación de la composición se puede completar antes de calentarla. Además de lo anterior, se apreciará que la composición se pueda someter a ulterior procesamiento después del calentamiento, que incluye, por ejemplo, trituración con perlas para reducir el tamaño de las partículas de la composición.

En una realización, los estereoisómeros del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) definen dos pares de diastereómeros y el calentamiento convierte al menos una porción de un par de los diastereómeros en el otro par de los diastereómeros, cambiando así la relación entre los diastereómeros del compuesto presente en la composición. En una forma más particular, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de al menos aproximadamente 3:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 10:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 20:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 30:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 40:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 50:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 60:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 70:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 80:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es mayor que aproximadamente 90:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de al menos aproximadamente 100:1. En otra forma, se contempla que sólo un par de diastereómeros quede después del calentamiento.

En otra forma particular, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 100:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 50:1. En otra forma, la relación entre el par de

diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 40:1. Además, en otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 39:1. En otra forma más, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 19:1 a aproximadamente 39:1. En otra forma, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 39:1. Además, en otras formas, la relación entre el par de diastereómeros después del calentamiento es de aproximadamente 39:1. Sin embargo, se deberá apreciar que se contemplen otras variaciones de la relación entre el par de diastereómeros.

En otra realización, una composición incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una mezcla estereoisomérica definida por dos pares de diastereómeros. En una forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente el 50 al 98 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente el 2 al 50 % en peso. En otra forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente el 60 al 98 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente el 2 al 40 % en peso. En otra forma más, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente el 75 al 98 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente al 2 al 25 % en peso. En otra forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente al 85 al 98 % en peso y un segundo de diastereómeros de aproximadamente el 2 al 15 % en peso. Además, en otra forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente el 90 al 98 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente el 2 al 10 % en peso. En otra forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de diastereómeros de aproximadamente el 95 al 98 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente el 2 al 5 % en peso. En otra forma más, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, un primer par de los diastereómeros a aproximadamente el 99 % en peso y un segundo par de diastereómeros de aproximadamente el 1 % en peso. En otra forma, la mezcla incluye, en base al peso total de la mezcla estereoisomérica en la composición, aproximadamente el 100 % en peso de un primer par de los diastereómeros.

En una forma particular de esta realización, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y el primer par de estereoisómeros se define por [(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y [(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y el segundo par de diastereómeros se define por [(R)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y [(S)-1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida. En otra variación de esta forma, la mezcla estereoisomérica que tiene uno de los porcentajes en peso anteriores de diastereómeros se prepara calentando la composición a una temperatura de aproximadamente 20-70 °C durante un período de aproximadamente 4-72 horas. Adicional o alternativamente, se contempla que uno o varios otros insecticidas se puedan incluir en esta forma. Como un ejemplo, la composición puede incluir una espinosina, tales como espinetoram, espinosad o mezclas de ellos. Cuando está presente, la composición puede incluir una relación en peso entre [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y la espinosina de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. En otra forma, la composición puede incluir una relación en peso de entre [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y la espinosina de aproximadamente 2:1 a 2,4:1.

Si bien la mezcla de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y una espinosina se ha descrito con anterioridad, se apreciará que, en determinadas realizaciones, una composición pueda incluir cualquier compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y uno o varios otros insecticidas. Por ejemplo, estas composiciones pueden incluir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y una espinosina, tales como espinetoram, espinosad o mezclas de ellos. Cuando están presentes, estas composiciones pueden incluir una relación en peso de entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el insecticida de aproximadamente 1:3 a 3:1.

Las composiciones de esta invención también se pueden proporcionar con un portador inerte fitológicamente aceptable en la forma de sprays, tratamientos tópicos, geles, recubrimientos de semillas, microcapsulaciones, absorción sistémica, cebos, rótulos de orejas, bolos, nebulizadores, aerosoles fumigantes, polvos y muchos otros. Normalmente, las formulaciones se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas. Estas suspensiones o emulsiones se producen a partir de formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsificables que son (1) sólidos, usualmente conocidos como polvos humectables o gránulos dispersables en agua o (2) líquidos, usualmente conocidos como concentrados emulsificables, emulsiones acuosas, concentrados en suspensión y cápsulas suspendidas en agua que contienen la composición. Como se apreciará con facilidad, se puede usar cualquier material al que se puede añadir la composición, siempre que den la utilidad deseada sin una significativa interferencia con la actividad de la composición como un plaguicida.

Los polvos humectables, que se pueden compactar, extruir o procesar a través de una dispersión en agua seguido por secado por pulverización o aglomeración en lecho fluido para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de la composición, un portador inerte y tensioactivos. La concentración de la composición en el polvo

humectable es usualmente el 10 % al 90 % en peso en base al peso total del polvo humectable, con mayor preferencia, del 25 % en peso al 75 % en peso. En la preparación de formulaciones de polvo humectable, la composición puede estar compuesta con un sólido finamente dividida, tales como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, attapulgita, almidón, caseína, gluten, montmorillonita, arcillas, tierra de diatomeas, silicatos purificados, o similares. En tales operaciones, el portador finamente dividido y tensioactivos se mezclan normalmente con la composición y se trituran.

Los concentrados emulsificables de la composición comprenden una concentración conveniente, como del 5 % en peso al 75 % en peso de la composición, en un líquido apropiado, en base al peso total del concentrado. La composición se disuelve en un portador inerte, que es agua, un disolvente miscible en agua, un disolvente inmisible en agua o una mezcla de ellos y emulsificantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas de pulverización en la forma de emulsiones de aceite en agua. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, en especial las porciones naftalénicas y olefinicas de alto punto de ebullición de petróleo tales como nafta aromática pesada. Otros disolventes orgánicos también se pueden usar tales como, por ejemplo, disolventes terpénicos, que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona y alcoholes complejos, tales como 2- etoxietanol.

Los emulsificantes que se pueden emplear ventajosamente en la presente pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen varios emulsificantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos o una mezcla de dos o más emulsificantes. Los ejemplos de emulsificantes no iónicos útiles en la preparación de los concentrados emulsificables incluyen los polialquilenglicoléteres y productos de condensación de alquilo y arilfenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquilfenoles etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o poliialquilenos. Los emulsificantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de aminas grasas. Los emulsificantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales solubles en aceite o poliglicoléteres sulfatados y sales apropiadas de poliglicoléter fosfatado.

Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de los concentrados emulsificables de la composición son los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones de naftaleno mixtas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como dietilftalato; querosén; dialquilamidas de varios ácidos grasos, en particular las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como el n-butil éter, etil éter o metil éter de dietilenglicol y el metil éter de trietilenglicol, y similares. Las mezclas de dos o más líquidos orgánicos también se pueden emplear en la preparación del concentrado emulsificable. Los líquidos orgánicos preferidos incluyen fracciones de xileno y propilbenceno, prefiriendo más las fracciones con propilbenceno. Los agentes emulsificantes tensioactivos se emplean normalmente en formulaciones líquidas y en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en base al peso combinado del agente emulsificante con la composición. Las formulaciones que comprenden la composición de la presente invención también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, miticidas, insecticidas, reguladores del crecimiento de plantas, otros fungicidas y otros compuestos biológicamente activos usados en agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de la composición, dispersas en un vehículo acuoso en una concentración en el rango del 5 al 50 % en peso, en base al peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones acuosas se preparan por mezcla vigorosa de la composición de la presente invención o su solución, en un vehículo compuesto por agua y tensioactivos seleccionados de los mismos tipos analizados con anterioridad. Otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, también se pueden añadir para incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. Los ejemplos de suspensiones acuosas incluyen suspensiones de gotas oleosas (EW), sólidos (SC) y cápsulas (CS).

La composición también se puede aplicar como formulaciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones en el suelo. Las formulaciones granulares usualmente contienen del 0,5 al 10 % en peso, en base al peso total de la formulación granular de la composición, dispersa en un portador inerte que consiste enteramente o en parte en material inerte dividido grueso tales como attapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia no costosa similar. Estas formulaciones se preparan usualmente diluyendo la composición en un disolvente apropiado y aplicándola a un portador granular que se preformó en el tamaño de partícula apropiado, en el rango de 0,5 a 3 mm. Un disolvente apropiado es un disolvente en el que el compuesto es sustancial o completamente soluble. Estas formulaciones también se pueden preparar preparando una masa o pasta del portador y la composición y disolvente y picando y secando para obtener la partícula granular deseada.

La composición de la presente invención también se puede aplicar como un gránulo dispersable en agua o formulación fluida seca. Los gránulos dispersables en agua contienen normalmente del 10 al 70 % de la composición, en base al peso total de la formulación. Estas formulaciones se obtienen normalmente por mezcla y/o pulverización de la mezcla sobre el portador con la adición de un agente dispersante y/o humectante y combinando con agua para formar una mezcla apropiada para ulterior procesamiento, usando tecnología de granulación bien conocida, tales como granulación en cubeta, extrusión, secado por pulverización, aglomeración en lecho fluido, y similares.

Los polvos que contienen la composición se pueden preparar por mezclado íntimo de la composición con un portador agrícola pulverulento apropiado tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos

pueden contener apropiadamente del 1 al 10 % en peso de la composición, en base al peso total del polvo. Los polvos también se pueden preparar impregnando la composición en un portador de una manera similar a la descrita para los gránulos anteriores.

5 Las formulaciones de la presente invención pueden contener adicionalmente tensioactivos adyuvantes para mejorar la deposición, la humectación y la penetración de la composición en el cultivo y organismo blanco. Estos tensioactivos adyuvantes pueden emplearse opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensioactivo adyuvante variará normalmente del 0,01 al 1,0 % en volumen, en base a un volumen de pulverización de agua, con preferencia, del 0,05 al 0,5 % en volumen. Los tensioactivos adyuvantes apropiados incluyen, pero sin limitación, nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de los ésteres o  
10 ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y mezclas de tensioactivos con aceites minerales o vegetales.

Ejemplo IX. Preparación de una composición que incluye una mezcla estereoisomérica de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida.

15 Un volumen total de 1 litro (~1100 g de peso total) de un producto concentrado en suspensión que tenía una concentración de 240 g/L de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida con una relación aproximada de 1:2 entre grupos diastereoméricos A y B se preparó añadiendo primero agua desionizada a un recipiente con pico limpio equipado con un agitador mecánico. Los siguientes ingredientes se añadieron luego al  
20 recipiente con pico, con agitación no particular, pero continua: 3,5 g de Agnique® DFM 112S, un antiespumante a base de silicio asequible en comercios de Cognis Group, con sede en Monheim, Alemania; 20 g de Tersperse® 2500, un tensioactivo polimérico asequible en comercios de Huntsman Performance Products, 10003 Woodloch Forest Drive, The Woodlands, TX 77380; 30 g de Morwet® D-360, un tensioactivo asequible en comercios de Akzo Nobel  
25 Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IF 60607; 20 g de Ethylan® NS 500 FQ, un tensioactivo asequible en comercios de Akzo Nobel Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IF 60607; 40 g de propilenglicol; 1 g de Proxel® GXF, una solución microbiostática asequible en comercios de Arch Chemicals, Inc., 1955 Fake Drive, Suite 100, Smyrna, GA 30080. Luego se añadieron 240 g de  
30 [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida al recipiente con pico, seguido por la adición de 10 g de Avicel® CL-611, un estabilizante asequible en comercios de FMC BioPolymer, 1735 Market Street, Philadelphia, PA 19103 y 2 g de Kelzan, una goma de xantano asequible en comercios de CP Kelco, 1000 Parkwood Circle, Suite 1000, Atlanta, GA 30339. Los ingredientes se agitaron hasta obtener una mezcla homogénea. La mezcla se trituró luego con un molino de perlas hasta un tamaño de partícula media de 3-5  $\mu\text{m}$ . La formulación final de este producto concentrado en suspensión se establece en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingredientes	g/L
[1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida	240
Agnique® DFM 112S	3,5
Avicel® CL-611	10
Tersperse® 2500	20
Morwet® D-360	30
Ethylan® NS 500 LQ	20
Propilenglicol	40
Proxel® GXL	1
Kelzan®	2
Agua	equilibrio

35 Una composición con un volumen total de 160 mL se preparó combinando 80 mL del producto concentrado en suspensión descrito con anterioridad con una concentración de 240 g/L de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y 80 mL de Radiant® SC, una formulación insecticida con una concentración de 120 g/L de espinetoram y que es asequible en comercios de Dow AgroSciences, LLC, 9330  
40 Zionsville Road, Indianápolis, IN 46268. La composición se mezcló bien hasta obtener una consistencia homogénea. Luego se calentaron dieciséis muestras individuales de 10 mL (muestras (i)-(xvi)) de la composición en un horno de acuerdo con los parámetros de tiempo y de temperatura establecidos en la Tabla 2 de abajo.

Tabla 2: Parámetros de calentamiento

	4 h	8 h	24 h	72 h
23 °C	(i)	(v)	(ix)	(xiii)
40 °C	(ii)	(vi)	(x)	(xiv)
54 °C	(in)	(vii)	(xi)	(xv)
70 °C	(iv)	(viii)	(xii)	(xvi)

5 Después de terminar los respectivos períodos de tiempo establecidos en la Tabla 2, las muestras se removieron del horno y posteriormente se ensayaron por cromatografía para medir la relación entre los grupos diastereoméricos A y B de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida en cada muestra después del calentamiento. Los resultados del análisis por cromatografía se proporcionan en la Tabla 3, que también indican el pH de cada muestra y el % en peso, en base al peso total de la respectiva muestra, de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y espinetoram.

Tabla 3

10 Relaciones diastereoméricas de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida en las muestras (i)-(xvi) después del calentamiento

Muestra	pH	[1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida			Espinetoram
		Diastereómero (A)%	Diastereómero (B)%	Ensayo total, % p/p	Ensayo total, % p/p
(i)	7,23	50,74	49,26	10,967	4,562
(ii)	7,20	53,33	46,67	10,981	4,574
(iii)	7,23	62,63	37,37	10,913	4,567
(iv)	7,28	94,98	5,02	10,722	4,557
(v)	7,23	50,95	49,05	10,953	4,564
(vi)	7,18	55,26	44,74	10,844	4,520
(vii)	7,21	74,02	25,98	10,786	4,548
(viii)	7,23	95,55	4,45	10,677	4,556
(ix)	7,20	51,52	48,48	10,975	4,569
(x)	7,16	63,31	36,69	10,887	4,576
(xi)	7,16	97,03	2,97	10,697	4,577
(xii)	7,21	95,18	4,82	10,710	4,541
(xiii)	7,16	53,38	46,62	11,035	4,595
(xiv)	7,15	86,06	13,94	10,832	4,598
(xv)	7,17	97,51	2,49	10,768	4,613
(xvi)	7,24	96,15	3,85	10,766	4,614

15 Se apreciará que los anteriores ejemplos son para fines ilustrativos y no pretenden ser construidos como limitativos de la invención revelada en este documento a sólo las realizaciones reveladas en estos ejemplos. Por ejemplo, se contempla que el compuesto de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil]-(metil)-oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida en la composición de ejemplo se pueda reemplazar con uno o una mezcla de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). De modo similar, se contempla que la composición de ejemplo se pueda preparar con uno o varios coingredientes además o en lugar de espinetoram o, de modo alternativo, puede estar libre de cualquier coingrediente.

Utilidad insecticida

20 Las composiciones reveladas en este documento son de utilidad para el control de invertebrados que incluyen insectos. En consecuencia, la presente invención también se refiere a un método para inhibir un insecto que comprende la aplicación de una cantidad inhibidora de insectos de la composición a un locus de insectos, al área por

proteger o directamente sobre el insecto por controlar. Las composiciones de la invención también se pueden usar para controlar otras plagas de invertebrados tales como ácaros y nematodos.

El "locus" de insectos u otras plagas es un término usado en la presente para referirse al ambiente en el que los insectos u otras plagas viven o donde están presentes sus huevos, que incluyen el aire que los rodea, la comida que comen u objetos con los que entran en contacto. Por ejemplo, los insectos que comen, dañan o entran en contacto con plantas comestibles, de productos básicos, ornamentales, césped o pastura se pueden controlar aplicando las composiciones a las semillas de la planta antes de plantar, a la plántula o esqueje que se planta, las hojas, los tallos, las frutas, los granos y/o las raíces o al suelo u otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo. La protección de estas plantas contra enfermedades virales, fúngicas o bacterianas también se puede lograr indirectamente por medio del control de plagas que se alimentan de savia tales como moscas blancas, saltamontes, áfidos y ácaros araña. Estas plantas incluyen aquellas que son alimentadas por medio de métodos convencionales y que son genéticamente modificadas usando biotecnología moderna para obtener rasgos resistentes a insectos, resistentes a herbicidas, mejora de la nutrición y/o cualquier otro rasgo beneficioso.

Se contempla que las composiciones también puedan ser de utilidad para proteger textiles, papel, granos almacenados, semillas y otros comestibles, hogares y otros edificios que pueden ser ocupados por seres humanos y/o animales de compañía, de granja, de rancho, zoológico u otros animales, aplicando una composición activa en o cerca de tales objetos. Los animales domesticados, edificios o seres humanos se pueden proteger con las composiciones por control de plagas de invertebrados y/o nematodos que son parásitos o son capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Estas plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y filarias. Las aplicaciones no agronómicas también incluyen el control de plagas de invertebrados en bosques, en corrales, a lo largo de las carreteras y derecho de paso del ferrocarril.

La expresión "inhibir un insecto" se refiere a una reducción en las cantidades de insectos vivos o una reducción en la cantidad de huevos de insectos viables. La extensión de la reducción realizada por una composición depende, de hecho, de la tasa de aplicación de la composición, la composición particular usada y la especie de insecto blanco. Al menos una cantidad inactivante puede ser usada. La expresión "cantidad inactivante de insectos" se usa para describir la cantidad que es suficiente para causar una reducción mensurable en la población de insectos tratada. En general, se usa una cantidad en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm en peso de compuesto activo.

Por ejemplo, los insectos u otras plagas que se pueden inhibir incluyen, pero sin limitación:

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

Coleoptera — *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyphlocephala* 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*, *Sogatella furcifera*, *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*, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*

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

Isoptera — *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes virginicus*, *Efeterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes frenchii*, *Shedorhinotermes* 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.

Hymenoptera — *Iridomyrmex huwilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocopa* spp., *Vespula* spp., *Polistes* spp.

Mallophaga (piojos mscadores)

Anoplura (piojos chupadores) — *Pthyruspubis*, *Pediculus* spp.

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

topo).

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

5 Siphonaptera — *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*

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

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

15 La cantidad real de composición por aplicar a los loci de insectos y ácaros no es crítica y se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica en vista de los ejemplos anteriores. En general, se esperan concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso de compuesto para proporcionar un buen control. Con muchos de los compuestos, serán suficientes concentraciones de 100 a 1500 ppm.

El locus al que se aplica una composición puede ser cualquier locus habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos vegetales, frutas y nogales, vides, plantas ornamentales, animales domesticados, las superficies interiores o exteriores de edificios y el suelo alrededor de los edificios.

20 Debido a la exclusiva capacidad de los huevos de insectos de resistir a la acción intoxicante, pueden ser deseables repetidas aplicaciones para controlar larvas recién emergidas, como resulta real de otros insecticidas y acaricidas conocidos.

25 El movimiento sistémico de las composiciones de la invención en plantas se puede utilizar para controlar plagas en una porción de la planta por aplicación de las composiciones a una porción diferente. Por ejemplo, el control de los insectos que comen hojas se puede realizar por riego por goteo o aplicación en surco o por tratamiento de las semillas antes de plantar. El tratamiento de las semillas se puede aplicar a todos los tipos de semillas, que incluyen aquellas de las que germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellos que expresan proteínas tóxicas a plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras proteínas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a herbicidas, tales como semillas "Roundup Ready®" o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan proteínas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición y/o cualquier otro rasgo beneficioso.

30 La composición también se puede proporcionar como una formulación de cebo insecticida que incluye atrayentes y/o estimulantes de la alimentación que se puede usar para incrementar la eficacia de las composiciones contra la plaga de insectos en un dispositivo tales como trampa, estación de cebo, y similares. La formulación de cebo es usualmente un sólido, semisólido (que incluye gel) o una matriz de cebo líquida que incluye los estimulantes y uno o varios insecticidas no microencapsulados o microencapsulados en una cantidad efectiva para actuar como agentes de combate.

35 Las composiciones de la presente invención se aplican a menudo junto con uno o varios otros insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener el control de una amplia variedad de fitoenfermedades y malezas. Cuando se usan junto con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, las composiciones reivindicadas en la presente se pueden formular con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclados en tanque con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas o se aplican secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

40 Algunos de los insecticidas que se pueden emplear beneficiosamente en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos tales como alosamidina y turingiensina; insecticidas de lactona macrocíclicos tales como espinosad, espinetoram y otras espinosinas que incluyen 21-butenil-espinosinas y sus derivados; insecticidas de avermectina tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; insecticidas de milbemicina tales como lepimectina, milbemectina, oxima de milbemicina y moxidectina; insecticidas de arsénico tales como arsenato de calcio, acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, arsenato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; insecticidas biológicos tales como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, virus de granulosis *Cydia pomonella*, polilla de abeto Douglas Tussock NPV, polilla gitana NPV, *Helicoverpa zea* NPV, virus de granulosis indio de la polilla de la harina, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, factor oostático modulador de tripsina, *Xenorhabdus nematophilus* y *X. bovienii*; insecticidas protectores incorporados en plantas tales como CryIAb, CryIAc, CryIF, CryIA,105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bbl, Cry34, Cry35 y VIP3A; insecticidas botánicos tales como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenona, riania y sabadilla; insecticidas de carbamato tales como bendiocarb y carbarilo; insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo tales como benfuracarb, carbofurano, carbosulfano,

decarbofurano y furatiocarb; insecticidas de dimetilcarbamato dimitano, dimetilano, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de carbamato de oxima tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de metilcarbamato de fenilo tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocacarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas de dinitrofenol tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas de flúor tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfuramida; insecticidas de formamida tales como amitraz, clordimeforma, formetanato y formparanato; insecticidas fumigantes tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfuro y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de la síntesis de quitina tales como bistriflurona, buprofezina, clorflazurona, ciromazina, diflubenzurona, fluciclozurona, flufenoxurona, hexaflumurona, lufenurona, novalurona, noviflumurona, penflurona, teflubenzurona y triflumurona; mímicos de la hormona juvenil tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; hormonas juveniles tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; agonistas de la hormona de la muda tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; hormonas de la muda tales como  $\alpha$ -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de la muda tales como diofenolano; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores del crecimiento de insectos no clasificados tales como diciclanilo; insecticidas análogos de nereistoxina tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides tales como flonicamida; insecticidas de nitroguanidina tales como clotianidina, dinotefurano, imidacloprida y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno tales como nitenpiram y nitiazina; insecticidas de piridilmetilamina tales como acetamiprida, imidacloprida, nitenpiram y tiacloprida; insecticidas de organocloro tales como bromo-DDT, canfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno tales como aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfano, endrina, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzano, isodrina, kelevan y mirex; insecticidas de organofosfato tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxfos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidona, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato tales como dioxabenzofos, fosmetilano y fentoato; insecticidas de organotiofosfato alifático tales como acetona, amitona, cadusafos, cloretoxfos, clormefos, demefiona, demefiona-O, demefiona-S, demetona, demetona-O, demetona-S, demetona-metilo, demetona-O-metilo, demetona-S-metilo, demetona-S-metilsulfona, disulfotona, etona, etoprofos, PSP, isotioato, malationa, metacrifos, oxidemetona-metilo, oxideprofos, oxidisulfotona, forato, sulfotep, terbufos y tiometona; insecticidas de organotiofosfato de amida alifático tales como amiditiona, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotiona, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotiona; insecticidas de oxima organotiofosfato tales como clorfoxim, foxim y foxim-metilo; insecticidas de organotiofosfato heterocíclico tales como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxationa, endotiona, menazona, morfotiona, fosalona, piraclufos, piridafentiona y quinotiona; insecticidas de organotiofosfato de benzotiazina tales como diticofos y ticofos; insecticidas de organotiofosfato de benzotriazina tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de isoindol tales como dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol tales como isoxationa y zolaprofos; insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina tales como clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfato de piridina tales como clorpirifos y clorpirifos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de pirimidina tales como butatofos, diazinona, etrinfos, lirinfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, pirimidofos, pirimitato y tebutirinfos; insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina tales como quinalfos y quinalfos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de tiadiazol tales como atidationa, litidationa, metidationa y protidationa; insecticidas de organotiofosfato de triazol tales como isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfato de fenilo tales como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotiona, clortiofos, cianofos, citioato, dicaptona, diclofentiona, etafos, fanfur, fenclorfos, fenitrotionna, fensulfotionna, fentionna, fentionna-etilo, heterofos, yodfenfos, mesulfenfos, parationa, parationa-metilo, fenkaptona, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temnefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfloyato tales como butonato y triclorfona; insecticidas de fosfonotioato tales como mecarfona; insecticidas de etilfosplionotioato de fenilo tales como fonofos y tricloronato; insecticidas de fenilfenilfosfonotioato tales como cianofenfos, EPN y leptofos; insecticidas de fosforamidato tales como crufomato, fenamifos, fostietano, mefosfolano, fosfolano y pirimetafos; insecticidas de fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetanfos; insecticidas de fosforodiamida tales como dimefox, mazidox, mipafox y escradano; insecticidas de oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas de ftalimida tales como dialifos, fosmet y tetrametrina; insecticidas de pirazol tales como acetoprol, etiprol, fipronilo, pirafluprol, pipropil, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de éster piretroide tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, tetra-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 de éster piretroide tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbute y silafluofeno; insecticidas de pirimidinamina tales como flufenerim y pirimidifeno; insecticidas de pirrol tales como clorfenapir; insecticidas de ácido tetrónico tales como espirodiclofeno, espiromesifeno y espirotetramato; insecticidas de tiourea tales como diafentiuona; insecticidas de urea tales como flucofurona y sulcofurona; y insecticidas no clasificados tales como AKD-3088, closantel, crotamitona, ciflumetofeno, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquina,

fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnona, IKI-2002, isoprotilano, malonobeno, metaflumizona, metoxadiazona, nifluriduro, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridabeno, piridalilo, Qcida, rafxonida, rinaxipir, SYJ-159, triaraten y triazamato y cualquiera de sus combinaciones.

5 Algunos de los fungicidas que se pueden emplear beneficiosamente en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo,

sal de bencilaminobenzen-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, mezcla de Bordeaux, boscalida, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captano, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxicloloro de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquationa, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutona, dinocap, difenilamina, ditianona, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fempiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotilano, kasugamicina, clorhidrato de kasugamicina hidrato, kresoxim-metilo, mancobre, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mfenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, oetilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-conre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurona, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, hidroxiquinolinsulfato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazida, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilona, quinoclamina, quinoxifeno, quintoceno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazina, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclfos-metilo, tolilfluanida, triadimefona, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida oleophila, Fusarium oxysporum, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantean, Streptomyces griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona hidrato, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiin-1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)feniltiocianatemo: ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurona, benzamacrilo; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacrilo, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromiato sulfato de cadmio calcio cobre zinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromiato de cobre zinc, cufraneb, sulfato cúprico de hidrazinio, cuprobam, ciclafuramida, cipendazol, cipofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocetona, dinosulfona, dinoterbona, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolona, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etiram, fenaminsulf, fenapanilo, fenitropano, fluotrimazol, fiircarbanilo, fiirconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofilvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopanfos, isovalediona, mebenilo, mecarbinzida, metazoxolona, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolona, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolido, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamida, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacida, XRD-563 y zarilamida y cualquiera de sus combinaciones.

55 Algunos de los herbicidas que se pueden emplear junto con las composiciones de la presente invención incluyen: herbicidas de amida tales como alidoclor, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamida, ciprazol, dimetenamida, dimetenamida-P, difenamida, epronaz, etnipromida, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamida, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamida y tebutam; herbicidas de anilida tales como cloranocrito, cisanilida, clomeprop, cipromida, diflufenicano, etobenzanida, fenasulam, flufenacet, flufenicano, mfenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafeno y propanilo; herbicidas de arilalanina tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; herbicidas de cloroacetanilida tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatilo, dimetaclor, metazaclor, metilaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinacclor, terbuclor, teniclor y xilaclor; herbicidas de

sulfonanilida tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfano y profluazol; herbicidas de sulfonamida tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalin; herbicidas antibióticos tales como bilanafos; herbicidas de ácido benzoico tales como clorambeno, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico tales como bispiribac y piriminobac; herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico tales como piritiobac; herbicidas de ácido ftálico tales como clortal; herbicidas de ácido picolínico tales como aminopiralida, clopiralida y picloram; herbicidas de ácido quinolincarboxílico tales como quinclorac y quinmerac; herbicidas arsénicos tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexafluorato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; herbicidas de benzoilciclohexanodiona tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo tales como benfuresato y etofumesato; herbicidas de carbamato tales como asulam, carboxazol, clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; herbicidas de carbanilato tales como barbano, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; herbicidas de oxima de ciclohexeno tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; herbicidas de ciclopropilisoxazol tales como isoxaclortol e isoxaflutol; herbicidas de dicarboximida tales como benzfendizona, cinidona-etilo, flumezina, flumiclorac, flumioxazina y flumipropina; herbicidas de dinitroanilina tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, fluclofuralina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina, trifluralina; herbicidas de dinitrofenol tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; herbicidas de difeniléter tales como etoxifeno; herbicidas de nitrofeniléter tales como acifluorfeno, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clomitrofenol, etnipromida, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofenol, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofenol, nitrofluorfenol y oxifluorfenol; herbicidas de ditiocarbamato tales como dazomet y metam; herbicidas alifáticos halogenados tales como alorac, clorocona, dalapona, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; herbicidas de imidazolinona tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina e imazetapir; herbicidas inorgánicos tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida potásica, cianato potásico, azida sódica, clorato de sodio y ácido sulfúrico; herbicidas de nitrilo tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, diclobenilo, yodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; herbicidas de organofósforo tales como amiprofos-metilo, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; herbicidas de fenoxi tales como bromofenoxim, cloprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbona, etnipromida, fenteracol y trifopsima; herbicidas fenoxiacéticos tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; herbicidas fenoxibutíricos tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; herbicidas fenoxipropiónicos tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; herbicidas ariloxifenoxipropiónicos tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; herbicidas de fenilenediamina tales como dinitramina y prodiamina; herbicidas de pirazolilo tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifen, piroxasulfona y topramezona; herbicidas de pirazolilpipetilo tales como fluzolato y pirafufenol; herbicidas de piridazilo tales como credazina, piridafol y piridato; herbicidas de piridazitiotta tales como brompirazona, cloridazona, dimidazona, flufenpir, metflurazona, norflurazona, oxapirazona y pidanona; herbicidas de piridinia tales como aminopiralida, clodinato, clopiralida, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, pirclor, tiazopir y triclopir; herbicidas de pirimidindiamita tales como iprimidam y tioclorim; herbicidas de amonio cuaternario tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; herbicidas de tiocarbamato tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazilo, tri-alato y vemolato; herbicidas de tiocarbonato tales como dimexano, EXD y proxano; herbicidas de tiourea tales como metiurona; herbicidas de triazina tales como dipropetrina, triaziflora y trihidroxitriazina; herbicidas de clorotriazina tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprozina, eglinazina, ipflazina, mesoprazina, procirozina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; herbicidas de metoxitriazina tales como atrazona, metometona, prometona, sebumetona, simetona y terbumetona; herbicidas de metiltiotriazina tales como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; herbicidas de triazinona tales como ametrindiona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrona y metribuzina; herbicidas de triazol tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; herbicidas de triazolona tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metilo; herbicidas de triazolopirimidina tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; herbicidas de uracilo tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo y terbacilo; 3-feniluracilos; herbicidas de urea tales como benzotiazurona, cumilurona, ciclurona, dicloralurea, diflufenzopir, isonorurona, isourona, metabenzotiazurona, monisourona y norurona; herbicidas de fenilurea tales 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 de pirimidinilsulfonilurea tales como amidosulfurona, azimsulfurona, bensulfurona, clorimurona, ciclosulfamurona, etoxisulfurona, flzasulfurona, flucetosulfurona, flupirsulfurona, foramsulfurona, halosulfurona, imazosulfurona, mesosulfurona, nicosulfurona, ortosulfamurona, oxasulfurona, primisulfurona, pirazosulfurona, rimsulfurona, sulfometurona, sulfosulfurona y trifloxisulfurona; herbicidas de triazinilsulfonilurea tales como clorsulfurona, cinosulfurona, etametsulfurona, yodosulfurona, metsulfurona, prosulfurona, tifensulfurona, triasulfurona, tribenurona, triflusulfurona y tritosulfurona; herbicidas de tiadiazolilurea tales como butiurona, etidimurona, tebutiurona, tiazafurona y tidiazurona; y herbicidas no clasificados tales 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, indanofano, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclofeno, OCH, oxadiargilo, oxadiazona, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxadeno, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalida, quinoclamina, rodetanilo, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturona, tripropindano y tritac.

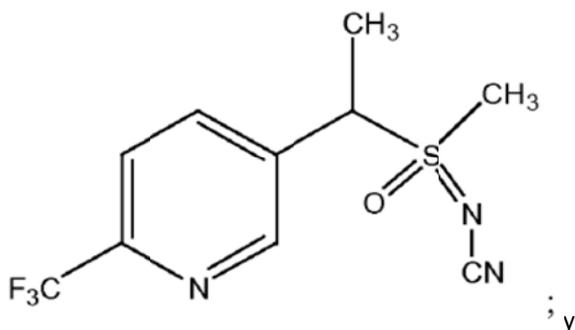
- 5 Antes de poder usar un insecticida o venderlo en comercios, tal composición es sometida a procesos de evaluación prolongada por diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Se especifican requerimientos de datos voluminosos por autoridades reguladoras y se deben abordar por generación de datos y presentación por el registrador de productos o por otro a nombre del registrador de productos. Estas autoridades gubernamentales revisan luego estos datos y si se concluye una determinación de seguridad,
- 10 proporcionan la aprobación de registro del producto al usuario y/o vendedor potencial. Después de ello, en esa localidad donde se otorga y sustenta el registro del producto, este usuario y/o vendedor pueden usar y/o vender este compuesto.

- Se entiende aquí que cualquier teoría, mecanismo de operación, prueba o hallazgo establecido en la presente también mejora la comprensión de la presente invención y no pretende hacer que la presente invención dependa de modo
- 15 alguno de tal teoría, mecanismo de operación, prueba o hallazgo. Se ha de comprender que, si bien el uso de la expresión preferible, preferentemente o preferente en la descripción anterior indica que la característica así descrita pueda ser más deseable, sin embargo, puede no ser necesaria y las realizaciones que carecen de ella se pueden contemplar como dentro del alcance de la invención, ese alcance se define por las reivindicaciones siguientes. Al leer las reivindicaciones, se pretende que, cuando se usan las palabras tales como “un”, “una”, “al menos un”, “al menos
- 20 una porción”, no hay intención de limitar la reivindicación a sólo un ítem, a menos que se establezca específicamente lo contrario en la reivindicación. Además, cuando se usa la expresión “al menos una porción” y/o “una porción”, el ítem puede incluir una porción y/o todo el ítem, a menos que se establezca específicamente lo contrario.

## REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:

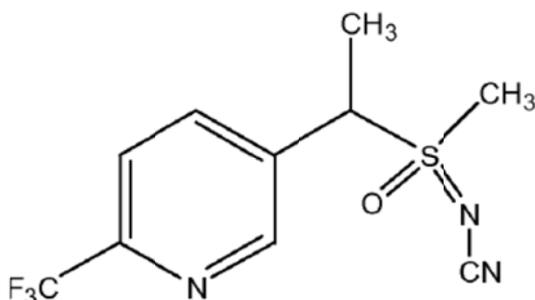
proporcionar una composición que incluye una primera relación entre estereoisómeros de un compuesto que tiene la siguiente estructura:



calentar la composición de una manera efectiva para proporcionar una segunda relación distinta entre los estereoisómeros, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de 50 °C durante al menos cuatro horas.

2. Un método que comprende:

10 proporcionar una composición que incluye una mezcla estereoisomérica de un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde la mezcla se define por un primer par de diastereómeros y un segundo par de diastereómeros; y

15 calentar la composición para convertir al menos una porción del segundo par de diastereómeros en el primer par de diastereómeros, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de 50 °C durante al menos cuatro horas.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición incluye además una espinosina seleccionada del grupo que consiste en espinetoram, espinosad y mezclas de ellos.

20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el calentamiento se lleva a cabo a un mínimo de 50 °C de 4 a 72 dos horas.

5. Una composición que comprende una espinosina seleccionada del grupo que consiste en espinetoram, espinosad y mezclas de ellos y una mezcla estereoisomérica de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil} (metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida definida por un primer par de diastereómeros y un segundo par de diastereómeros, en donde el primer par de diastereómeros está presente respecto al segundo par de diastereómeros en una relación de al menos 3:1, en donde el primer par de diastereómeros se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y el segundo par de diastereómeros se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)oxido- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida.

30 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el primer par de diastereómeros está presente respecto del segundo par de diastereómeros en una relación de 3:1 a 100:1.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el primer par de diastereómeros está presente respecto del segundo par de diastereómeros en una relación de 3:1 a 40:1.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la relación, en peso, entre {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)oxido- $\lambda$ 4-sulfanilidencianamida y la espinosina es de 3:1 a 1:3.